



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis de imágenes de CT de tórax para caracterizar
lesiones pulmonares y asociarlas con diferentes variantes de
COVID-19

Tesis presentada al

Posgrado en Física Aplicada

como requisito parcial para la obtención del grado de

MAESTRA EN CIENCIAS

por

Lizbeth Giovana Rodríguez Sánchez

Asesorada por

Dr. Eduardo Moreno Barbosa / Dr. Cristian Heber Zepeda Fernández

Puebla Pue.
Enero, 2026



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Análisis de imágenes de CT de tórax para caracterizar
lesiones pulmonares y asociarlas con diferentes variantes de
COVID-19

Tesis presentada al

Posgrado en Física Aplicada

como requisito parcial para la obtención del grado de

MAESTRA EN CIENCIAS

por

Lizbeth Giovana Rodríguez Sánchez

Asesorada por

Dr. Eduardo Moreno Barbosa / Dr. Cristian Heber Zepeda Fernández

Puebla Pue.
Enero, 2026

Título: Análisis de imágenes de CT de tórax para caracterizar lesiones pulmonares y asociarlas con diferentes variantes de COVID-19

Estudiante: LIZBETH GIOVANA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

COMITÉ

Dr. Javier Miguel Hernández López
Presidente

Dr. Jorge Velázquez Castro
Secretario

Dr. Juan Moisés Arredondo Velázquez
Vocal

Dr. Lucio Fidel Rebolledo Herrera
Suplente

Dr. Eduardo Moreno Barbosa / Dr. Cristian Heber Zepeda Fernández
Asesor

Resumen

La enfermedad de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2 ha tenido gran impacto mundial desde su aparición en 2019, acumulando 7.071.311 muertes confirmadas hasta 2024. Con el paso del tiempo y debido a diferencias geográficas y sociales, el virus original mutó y dió lugar a variantes del virus. La tomografía computarizada (CT) de tórax ha sido una relevante herramienta de diagnóstico, al mostrar alteraciones pulmonares asociadas a COVID-19, además de que técnicas de procesamiento de imágenes médicas, como radiómica, ha permitido cuantificar y explicar objetivamente características particulares de la enfermedad. En esta tesis se realizó un análisis radiómico sobre CT de tórax para identificar patrones asociados a distintas variantes. Se utilizó un algoritmo de segmentación automática de pulmón, que mostró un alto grado de superposición con las segmentaciones de referencia (Dice 0.930 ± 0.027 , IoU 0.870 ± 0.046), aunque la distancia de Hausdorff (85.02 ± 30 píxeles) evidenció errores localizados en los bordes.

Se extrajeron 851 características radiómicas de primer y segundo orden, y morfológicas, seleccionando las más relevantes mediante LASSO y análisis de distribución (DA), con predominio de características de segundo orden. Los modelos de clasificación implementados con redes neuronales completamente conectadas mostraron métricas superiores a 0.98 en promedio para accuracy, precision, recall, F1-score y specificity. DA presentó mayor estabilidad y generalización, siendo comparable con métodos tradicionales como LASSO. Los resultados confirman que la textura pulmonar aporta la información más discriminativa, y que ciertos patrones permiten diferenciar daños pulmonares asociados a COVID-19 según variante y su respectiva región geográfica.

Índice general

1. Introducción	5
1.1. Descripción de la tesis	5
1.2. Motivación	5
1.3. Estado del Arte	6
1.4. Hipótesis	7
1.5. Objetivo general	7
1.6. Objetivos específicos	7
1.7. Alcance de la Tesis	7
2. Marco Teórico	9
2.1. COVID-19	9
2.1.1. Variantes	9
2.1.2. Clasificación de variantes	10
2.1.3. Métodos de detección	11
2.2. La Tomografía Computarizada (CT)	12
2.2.1. Generación de rayos X	12
2.2.2. Interacción de los Rayos X con los tejidos	16
2.2.3. Reconstrucción en tomografía computarizada	18
2.3. Radiómica	22
2.3.1. Características Radiómicas	23
2.3.2. Transformaciones wavelet	32
2.3.3. Método Radiómico	33
2.4. Aprendizaje Automático	35
2.5. Redes Neuronales Artificiales	36
2.5.1. Neurona artificial	36
2.5.2. Función de costo	37
2.5.3. Optimización	37
2.5.4. Entrenamiento	39
2.5.5. Redes neuronales completamente conectadas	40
3. Metodología	41
3.1. Base de datos	41
3.1.1. Características de las imágenes	41
3.2. Preprocesamiento	43
3.2.1. Segmentación del tejido pulmonar	43
3.2.2. Evaluación de la calidad de segmentación	44
3.3. Extracción de Características Radiómicas	46
3.3.1. Transformaciones multiescala mediante wavelets	46
3.4. Selección de Características Radiómicas	47
3.4.1. Selección de RF mediante regresión LASSO	47

3.4.2. Selección de RF mediante DA	47
3.5. Clasificación	48
3.5.1. Métricas de desempeño	49
3.5.2. Comparación de Firmas Radiómicas	50
4. Resultados y discusión	53
4.1. Segmentación	53
4.2. Características extraídas y seleccionadas	54
4.2.1. Selección mediante regresión LASSO	54
4.2.2. Selección basada en análisis de distribución ajustada	54
4.3. Clasificación	55
4.3.1. Comparación de Firmas Radiómicas	57
4.3.2. Validación visual	58
4.4. Discusión	59
5. Conclusiones	61
Bibliografía	63

*A mi querido hermano, Brayan.
Que nuestra cercanía continúe siendo un apoyo constante en cada etapa de nuestra vida.*

Agradecimientos

A Dios, por permitirme estar y disfrutar la vida. A mis padres, José Antonio y Micaela, por su amor incondicional y por el esfuerzo incansable que han dedicado para que yo pudiera avanzar; por acompañar cada una de mis decisiones, por sus palabras en los momentos difíciles y por creer en mí aún cuando yo misma dudaba. A mi hermano Brayan, por estar siempre a mi lado y su apoyo sincero.

A la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, por permitirme integrarme a su comunidad; por la formación rigurosa y las oportunidades de aprendizaje. Al Cuerpo Académico de Física Médica, por integrarme a sus actividades y permitirme aprender de su experiencia.

A mis asesores, quienes guiaron este trabajo con profesionalismo, exigencia y dedicación. Al Dr. Heber, quien ha sido un elemento clave en mi formación profesional; confió en mí desde el primer momento y me enseñó tanto como le fue posible. Agradezco la visión que tuvo de mis capacidades. Al Dr. Eduardo, por ser un excelente guía y por la confianza que depositó en mí; de él también aprendí profundamente.

Al Dr. Moisés, por su disposición para explicarme, orientarme y brindarme una perspectiva científica clara y enriquecedora.

A Johan, amigo y compañero en este camino, por su apoyo, sus aportes, sus conversaciones y por acompañarme en los momentos importantes. Su presencia hizo que esta etapa fuera más significativa. Y a Margarita, una excelente compañera y amiga.

A la Secretaría de Ciencias, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), por brindarme el respaldo económico necesario mediante la beca, para continuar con mi formación sin interrupciones.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Descripción de la tesis

Esta tesis desarrolla un análisis radiómico de tomografías computarizadas de tórax de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, pertenecientes a dos poblaciones distintas: Mashhad (Irán) y Nueva York (NY, Estados Unidos). El estudio comprende la segmentación pulmonar automática, la extracción de características radiómicas y la aplicación de diferentes métodos de selección de características, entre ellos el modelo LASSO y un enfoque estadístico de análisis de datos. Posteriormente, se implementa una red neuronal artificial totalmente conectada (FCNN) para la clasificación de las imágenes, con el objetivo de evaluar si las firmas radiómicas permiten separar de manera efectiva las clases correspondientes a ambas variantes/poblaciones. De este modo, el trabajo busca demostrar la utilidad de la radiómica en la identificación de patrones distintivos y su potencial como herramienta complementaria en el estudio de la COVID-19.

1.2. Motivación

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, ha generado un impacto profundo en la salud pública mundial desde su aparición en Wuhan, China, a finales de 2019, y su posterior declaración como pandemia en 2020. Esta enfermedad afecta principalmente al sistema respiratorio y se manifiesta con un amplio espectro de síntomas, que van desde leves, como fiebre, tos o pérdida del olfato, hasta cuadros graves como neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) [1, 2].

A lo largo de la pandemia, el SARS-CoV-2 ha sufrido diversas mutaciones que dieron lugar a variantes con características clínicas y epidemiológicas diferenciadas [3, 4]. Estas variantes han planteado desafíos significativos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, impulsando la necesidad de desarrollar métodos de detección más precisos. Entre estas herramientas destacan las pruebas moleculares multigénicas y las técnicas de amplificación isotérmica (RT-LAMP), que han demostrado alta sensibilidad incluso frente a mutaciones del virus [5].

Si bien la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR) sigue siendo el estándar para la detección de SARS-CoV-2, la imagenología médica, especialmente la tomografía computarizada (CT) de tórax, se ha consolidado como un complemento valioso para evaluar el grado de daño pulmonar [6]. La CT permite identificar alteraciones pulmonares asociadas a COVID-19, incluso en pacientes con resultados negativos o dudosos en RT-PCR [7, 6]. En este contexto, la radiómica surge como una disciplina innovadora capaz de extraer automáticamente características cuantitativas de las imágenes médicas, revelando patrones que no son perceptibles a simple vista [8, 9]. Combinada con algoritmos de aprendizaje automático, la radiómica muestra un alto potencial

en la estratificación de pacientes, predicción de desenlaces clínicos y caracterización de perfiles radiológicos de severidad.

Sin embargo, todavía se desconoce si las distintas variantes del SARS-CoV-2 generan patrones radiológicos específicos en CT que puedan ser detectados mediante radiómica. Explorar esta posibilidad resulta crucial, ya que permitiría comprender mejor la heterogeneidad clínica de la enfermedad y desarrollar biomarcadores de imagen que complementen los métodos diagnósticos convencionales.

En este escenario, la presente tesis tiene como objetivo analizar y comparar firmas radiómicas pulmonares en pacientes con COVID-19, con el fin de identificar diferencias asociadas a manifestaciones clínicas y, potencialmente, a variantes virales específicas. Los resultados obtenidos podrían contribuir al desarrollo de modelos predictivos más robustos, apoyando la toma de decisiones clínicas y optimizando la gestión hospitalaria ante futuros brotes epidémicos.

1.3. Estado del Arte

Los avances en el análisis de imágenes médicas mediante técnicas de aprendizaje automático (Machine Learning, ML) han transformado significativamente el diagnóstico de enfermedades pulmonares. Por ejemplo, en 2021 se propuso un método que combina una red profunda 3D V-Net para la segmentación pulmonar en CT con un modelo de clasificación basado en características radiómicas. Este enfoque permite una segmentación precisa de los pulmones y la extracción de características relevantes para el diagnóstico automatizado [10].

En un enfoque similar, se desarrolló un modelo radiómico capaz de predecir la progresión de lesiones pulmonares en pacientes con COVID-19, demostrando el potencial de estas técnicas para la estratificación de riesgos clínicos [11]. Otros estudios han destacado la utilidad de características texturales extraídas de imágenes para diferenciar COVID-19 de otras neumonías, lo que evidencia su aplicabilidad en contextos con acceso limitado a tomografía computarizada [12]. Más recientemente, se ha implementado un modelo basado en redes neuronales convolucionales para detectar neumonía a partir de radiografías de tórax, subrayando el impacto de estas herramientas en el diagnóstico rápido y preciso [13].

Asimismo, investigaciones recientes han explorado la relación entre variantes del SARS-CoV-2 y patrones específicos de daño pulmonar observables en imágenes médicas. A medida que el virus ha evolucionado, distintas mutaciones originadas en diversas regiones del mundo han generado variantes con diferente patogenicidad [14, 15, 3, 4, 16]. Por ejemplo, un estudio clínico-observacional de 2022 comparó las características en CT de pacientes infectados con las variantes Delta y Ómicron, evidenciando que la variante Delta se asocia con cuadros más graves, caracterizados por mayor extensión de consolidaciones y opacidades en vidrio esmerilado, en comparación con Ómicron [17, 18]. Este tipo de investigaciones sugiere que el análisis de imágenes médicas puede ser clave para diferenciar variantes virales y personalizar los tratamientos clínicos.

Además, se ha demostrado que los modelos basados en aprendizaje automático son más eficientes en la clasificación de imágenes que los métodos estadísticos tradicionales que consideran únicamente valores de intensidad y características radiómicas [19].

Estos avances reflejan el impacto creciente de la radiómica y las redes neuronales artificiales en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades pulmonares, particularmente en el contexto de la COVID-19. En consecuencia, esta tesis propone desarrollar un modelo que integre redes neuronales artificiales con la extracción de características radiómicas a partir de tomografías computarizadas de tórax, con el objetivo de caracterizar patrones específicos de daño pulmonar asociados a diferentes manifestaciones o variantes del SARS-CoV-2, contribuyendo a un mejor entendimiento y manejo de la enfermedad.

1.4. Hipótesis

Las características radiómicas obtenidas de tomografías computarizadas de tórax permiten diferenciar los patrones de daño pulmonar causados por distintas variantes de COVID-19.

1.5. Objetivo general

Implementación de una red neuronal que utilice características radiómicas de imágenes CT de tórax, para la caracterización de daños debido a las variantes de COVID-19.

1.6. Objetivos específicos

- Obtener bases de datos de CT de tórax de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, pertenecientes a diferentes variantes de la enfermedad.
- Estandarizar las imágenes con voxels isotrópicos, y segmentar automáticamente el volumen pulmonar usando un algoritmo automatizado; reportar rendimiento de segmentación mediante coeficiente de Dice, intersección sobre la unión y distancia Hausdorff.
- Extraer características radiómicas de las regiones segmentadas.
- Implementar los métodos de selección de características (regresión LASSO y selección por análisis de distribución de intensidades) para construir firmas radiómicas y documentar el número final de features seleccionadas.
- Diseñar, entrenar y validar una red neuronal completamente conectada para clasificar patrones pulmonares y reportar métricas de desempeño.
- Analizar e interpretar diferencias en las firmas radiómicas y el rendimiento de clasificación para identificar posibles patrones de daño pulmonar distintos.

1.7. Alcance de la Tesis

Esta tesis establece un marco metodológico para demostrar que la radiómica, combinada con técnicas de selección de características y redes neuronales, puede diferenciar patrones de daño pulmonar entre pacientes con COVID-19 de distintas poblaciones y variantes virales. Más allá de los resultados obtenidos en los conjuntos de datos de Mashad y Nueva York, el trabajo evidencia que las firmas radiómicas contienen información cuantitativa relevante que puede complementar los métodos diagnósticos actuales y orientar la estratificación de pacientes. En un horizonte futuro, esta investigación abre la posibilidad de servir como base para nuevas investigaciones en medicina de precisión y vigilancia epidemiológica, extendiendo la metodología a otras enfermedades respiratorias o contextos pandémicos. De este modo, la tesis no solo aporta evidencia inicial sobre la discriminación de variantes mediante imágenes, sino que establece un punto de partida para la incorporación de biomarcadores radiológicos en la práctica clínica y la investigación futura, proyectando un impacto más allá del ámbito académico.

Capítulo 2

Marco Teórico

En este capítulo se presentan los fundamentos teóricos esenciales para comprender los aspectos clave de la investigación. En primer lugar, se aborda el COVID-19, las variantes del SARS-CoV-2, incluyendo su clasificación según organismos de salud internacionales. Posteriormente, se explican los principios básicos de la generación de una CT y su aplicación en el diagnóstico y evaluación de la enfermedad. Finalmente, se introduce el concepto de radiómica y su integración con redes neuronales artificiales para el análisis de imágenes médicas, sentando las bases metodológicas de esta tesis.

2.1. COVID-19

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es una infección respiratoria aguda provocada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2). Este patógeno emergente fue identificado por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, ubicada en la provincia de Hubei, China. El virus fue clasificado como un nuevo miembro del género Betacoronavirus, perteneciente a la familia Coronaviridae, y presenta una estrecha relación filogenética con los virus responsables del SARS en 2002 y del MERS en 2012 [20]. A diferencia de los coronavirus estacionales que suelen causar cuadros clínicos leves, como el resfriado común, el SARS-CoV-2 ha demostrado una capacidad significativamente mayor para inducir daño pulmonar y provocar complicaciones sistémicas, contribuyendo a una crisis sanitaria global sin precedentes [21]. Su periodo de incubación típico oscila entre cinco y seis días, aunque puede variar. El espectro clínico de la infección abarca desde pacientes asintomáticos hasta casos graves que evolucionan hacia insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y muerte, con mayor frecuencia en personas de edad avanzada o con enfermedades preexistentes [2, 1].

2.1.1. Variantes

Desde su emergencia a finales de 2019, el virus SARS-CoV-2 ha sufrido un proceso continuo de evolución genética, caracterizado por la aparición de múltiples variantes con perfiles fenotípicos y genómicos distintos. Estas variantes han modificado el curso de la pandemia de COVID-19, afectando la transmisibilidad del virus, la severidad clínica de la enfermedad y la eficacia de las vacunas y tratamientos existentes [3, 22, 23].

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN que presenta una elevada tasa de mutación debido a los errores introducidos durante su replicación. Aunque su ARN polimerasa posee cierta capacidad de corrección, no logra evitar completamente la aparición de cambios genéticos, como sustituciones, inserciones o deleciones. En escenarios de alta transmisión comunitaria, como los observados durante los picos pandémicos, la probabilidad de que surjan variantes con mutaciones ventajosas

(como mayor infectividad o escape inmunológico) aumenta significativamente. Estas adaptaciones pueden influir en la evolución del virus y en su interacción con el huésped [24].

Entre los factores que favorecen la selección de variantes se encuentran la presión inmunológica ejercida por la respuesta inmune natural o inducida por vacunas, el uso extendido de terapias antivirales, y las características propias del hospedador, dentro de las que se encuentran, contexto social, estilo de vida, y contexto geográfico[22].

2.1.2. Clasificación de variantes

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en conjunto con redes internacionales de vigilancia genómica, ha establecido una clasificación funcional de las variantes de SARS-CoV-2 en función de su impacto en la salud pública:

- Variantes bajo monitoreo (Variants under monitoring, VUM): presentan mutaciones con potencial impacto fenotípico, pero sin evidencia suficiente de efectos significativos.
- Variantes de interés (Variants of interest, VOI): se asocian a cambios genéticos con evidencia de aumento en transmisibilidad, severidad o evasión inmunológica.
- Variantes de preocupación (Variants of concern, VOC): han demostrado, mediante evidencia epidemiológica y experimental, un impacto considerable en la salud pública global [25].

Entre las VOC más relevantes se encuentran:

- Alfa (B.1.1.7)
- Delta (B.1.617.2)
- Ómicron (B.1.1.529)

La Fig. 2.1 muestra un árbol evolutivo del virus SARS-CoV-2, que relaciona las distintas variantes a través del tiempo. El diagrama ilustra el camino evolutivo, desde los primeros tipos de virus hasta la aparición de variantes importantes como Delta y, posteriormente, la gran diversificación de Ómicron, que surgieron gracias a mutaciones que ayudaron al virus a propagarse.

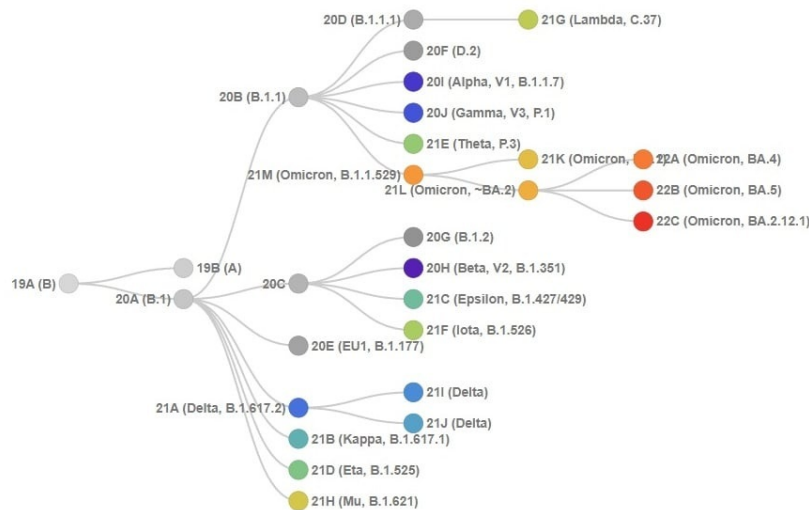


Figura 2.1: Árbol evolutivo del SARS-CoV-2, que muestra la aparición y diversificación de sus linajes [26].

La Fig. 2.2 ilustra la cronología de aparición y evolución de las variantes VOC del SARS-CoV-2, así como la región de aparición, desde su identificación en diciembre de 2019 hasta marzo de 2023, con la mutación Ómicron.

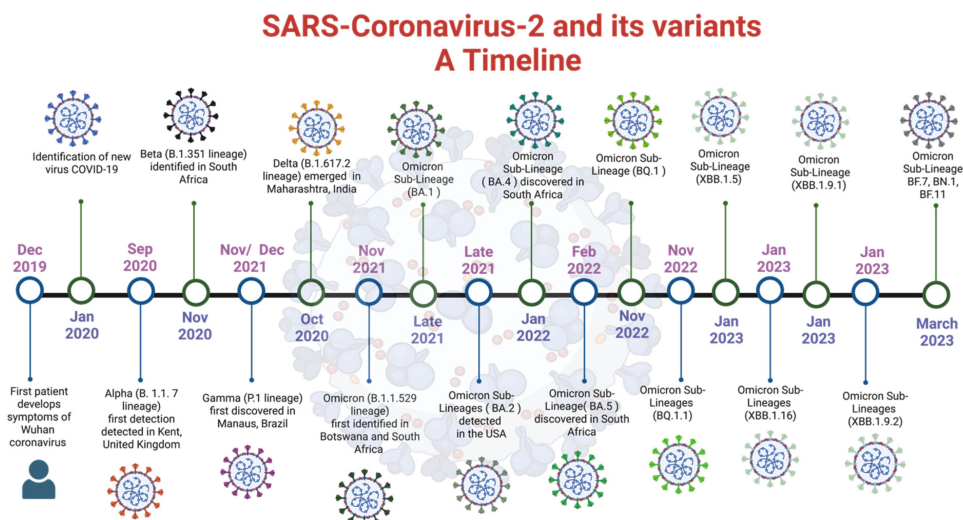


Figura 2.2: Evolución del virus SARS-Cov-2 desde su aparición con la variante original en 2019. Se muestran linajes de mutaciones significativas y sus subvariantes hasta 2023. Imagen de Mickensone et. al (2023)

2.1.3. Métodos de detección

El diagnóstico de COVID-19 combina diversas pruebas que permiten entender el estado del paciente, identificar infecciones activas y evaluar posibles complicaciones. Estas pruebas son fundamentales para abordar la enfermedad de manera integral y se agrupan en las siguientes categorías:

Pruebas moleculares

Estas pruebas se centran en detectar la presencia del virus en tiempo real:

- RT-PCR
- Pruebas rápidas de antígenos

Pruebas serológicas

Estas pruebas buscan evidencia de la respuesta inmune del cuerpo al virus, identificando anticuerpos específicos en la sangre.

Pruebas de imagen

Permiten visualizar posibles daños pulmonares, a nivel de tórax se pueden obtener:

- Radiografía
- CT de tórax

Cada una de estas herramientas tiene su lugar en el manejo del COVID-19. Aunque ninguna es totalmente precisa o determinante por sí sola, juntas forman un sistema que permite a los médicos tomar decisiones informadas y personalizadas para un correcto diagnóstico [27]. Particularmente, la CT de tórax destaca por su sensibilidad para poder identificar lesiones y alteraciones pulmonares asociadas a COVID-19, siendo una técnica de interés dentro del ámbito radiológico y del procesamiento de imágenes médicas, tanto para diagnóstico clínico y computacional, así como para pronósticos y el seguimiento de la evolución de la infección [7, 6].

2.2. La Tomografía Computarizada (CT)

La CT es una técnica de imagen médica basada en la detección de la atenuación de rayos X al atravesar estructuras corporales. Esta atenuación permite reconstruir cortes transversales del cuerpo humano con alta resolución espacial. El proceso de adquisición de una tomografía computarizada CT se describe a continuación, dividida en tres etapas principales:

- Generación de rayos X
- Interacción de la radiación con la materia
- Reconstrucción de la imagen

2.2.1. Generación de rayos X

Los rayos X son una forma de energía electromagnética en forma de fotones, posicionados en el espectro electromagnético entre la radiación ultravioleta y los rayos gamma. Se producen cuando electrones experimentan transiciones entre niveles de energía más cercanos al núcleo de un átomo, cuyo número atómico es grande, o al desacelerarse en el campo electromagnético de un núcleo atómico [28].

La longitud de onda correspondiente se encuentra entre los 10 a 0.01 nanómetros (nm), relacionado a frecuencias de entre 30 a 30000 petahertz (pHz). En el diagnóstico médico, los rayos X son usados en la formación de imágenes como la CT. Las energías (E) utilizadas para fines médicos permiten clasificar a los rayos X como [29]:

- $E < 20 \text{ keV} \rightarrow$ Rayos X blandos o de baja energía.
- $20 \text{ keV} \leq E \leq 120 \text{ keV} \rightarrow$ Rayos X de diagnóstico (rango típico de la CT).
- $120 \text{ keV} < E \leq 300 \text{ keV} \rightarrow$ Rayos X de ortovoltaje.
- $300 \text{ keV} < E \leq 1 \text{ MeV} \rightarrow$ Rayos X de energía intermedia.
- $E > 1 \text{ MeV} \rightarrow$ Rayos X de megavoltaje (empleados en radioterapia).

Debido a este rango de energía, los rayos X se catalogan como radiación ionizante, pues al interactuar con la materia pueden ionizar los átomos del cuerpo humano, es decir, provocar la liberación de electrones de su orbital atómico.

La generación de rayos X en CT se basa en el principio de conversión de energía cinética de electrones acelerados en radiación electromagnética. Este proceso es realizado en un tubo de rayos X. La Fig. 2.3 muestra un esquema generalizado de un tubo de rayos X, conformado por dos electrodos, uno negativo (cátodo) y otro positivo (ánodo), una estructura envolvente de vacío y generadores de corriente y diferencia de potencial (voltaje).

Este principio físico inicia en el cátodo, donde es calentado un filamento metálico al pasar corriente eléctrica y por efecto termoiónico, se liberan electrones que son acelerados en el vacío

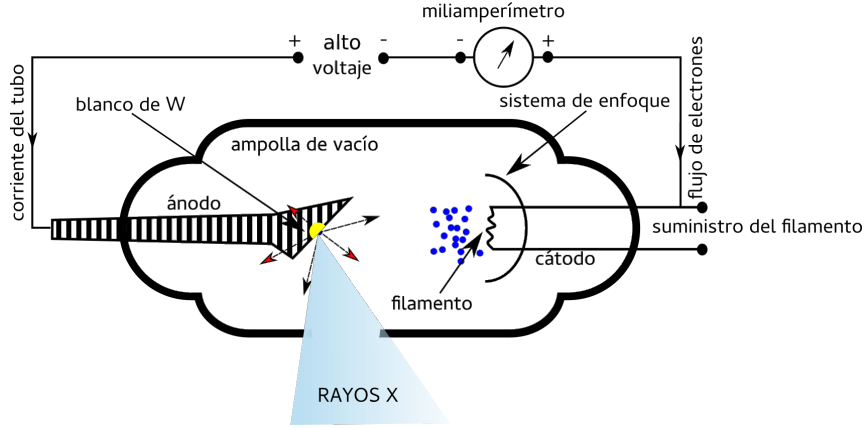


Figura 2.3: Esquema del tubo de rayos X generador.

hacia el ánodo gracias al campo eléctrico generado por una diferencia de potencial, y otorgándoles energía cinética dada por:

$$E_k = eV, \quad V \in [20, 120] \text{ kV, para rayos X diagnósticos.}$$

donde e es la carga del electrón y V la diferencia de potencial aplicada. Las unidades de energía para E_K son los kilo electron-voltios (keV). Al impactar sobre el material blanco, los electrones pueden interactuar con los átomos de dos maneras:

- Interacciones con el núcleo.
- Colisiones con los electrones internos del átomo.

A continuación, se explica cómo cada uno de estos mecanismos da lugar a los distintos tipos de radiación emitida, es decir, la radiación de frenado (Bremsstrahlung) y los rayos X característicos.

Rayos X de frenado (Bremsstrahlung)

Al impactar con el blanco, el electrón se desvía y se desacelera al atravesar el campo electromagnético del núcleo atómico. La variación de su velocidad provoca la emisión de radiación electromagnética continua, conocida como Bremsstrahlung o radiación de frenado. En el régimen no relativista, la potencia radiada por un electrón se puede aproximar mediante la expresión [30, pp. 665]:

$$P = \frac{2}{3} \frac{e^2}{c^3} |\dot{\mathbf{v}}|^2$$

donde $\dot{\mathbf{v}}$ es la derivada del vector velocidad respecto al tiempo (aceleración), e la carga del electrón y c la velocidad de la luz. Esta radiación constituye la mayor parte del espectro continuo de los rayos X generados por el tubo.

Rayos X característicos

Mediante la interacción electrón-electrón, los electrones incidentes pueden expulsar electrones internos del átomo blanco, generalmente de las capas K o L. Cuando un electrón de nivel superior ocupa el vacío generado, se emite un fotón de energía discreta, dando lugar a los denominados rayos X característicos. Un electrón puede interactuar con electrones de capas superiores como M o N, pero no es relevante la transición porque el fotón emitido es de mucho menor energía respecto a los rayos X. La energía de este fotón (E_γ) es igual a la diferencia de energías de enlace (E_b) entre la capa inicial y la final:

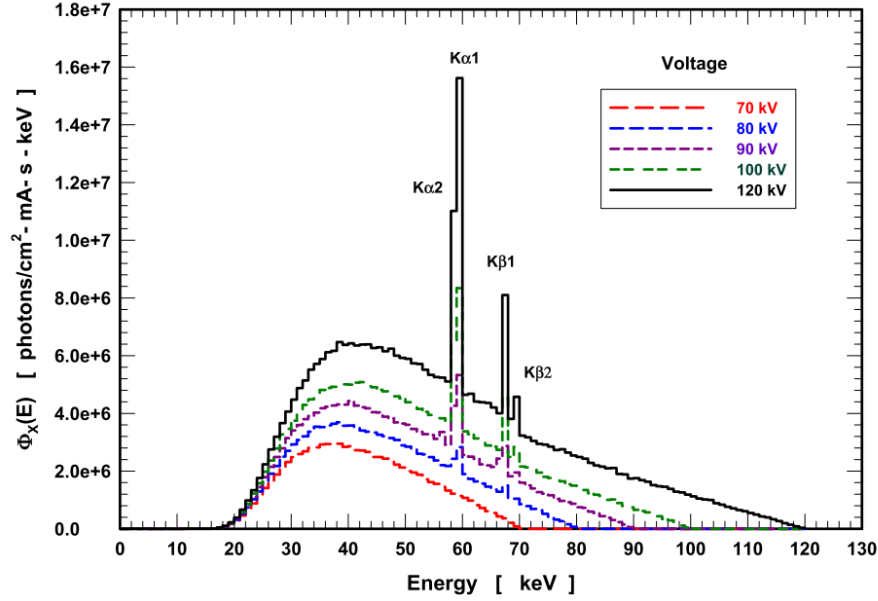


Figura 2.4: Espectro de Rayos X para voltajes de tubo entre 70 y 120 kV, con un blanco de tungsteno (W) y un filtro de aluminio (Al) y calculados mediante el método de Monte Carlo análogo (código MCNP5) Figura obtenida de [31]

$$E_{\gamma} = E_{b, \text{capa vacante}} - E_{b, \text{capa de transición}}$$

De esta manera, el espectro total de radiación emitido por el tubo de rayos X combina la componente continua proveniente de la interacción electrón-núcleo (Bremsstrahlung) y la componente discreta originada por la interacción electrón-electrón (rayos X característicos). Ambas interacciones son fundamentales para la obtención de imágenes de alta resolución en tomografía computarizada, ya que permiten diferenciar tejidos según su atenuación y contribuir a la calidad diagnóstica del estudio. La Fig. 2.4 ilustra el espectro de fotones a 1 metro del punto focal para voltajes de tubo entre 70 y 120 kV, con un blanco de tungsteno (W) y un filtro de aluminio (Al) y calculados mediante el método de Monte Carlo análogo (código MCNP5) [31].

El espectro emitido por un tubo de rayos X se compone de dos contribuciones principales: el espectro continuo producido por la radiación Bremsstrahlung, y picos discretos superpuestos al continuo.

En la Fig. 2.4 se pueden observar cuatro picos característicos del Tungsteno. La nomenclatura sigue la convención de Siegbahn:

- Letras principales: indican la capa donde se genera la vacante, determinada por el número cuántico principal n :
 - K: vacante en la capa más interna ($n = 1$)
 - L: vacante en la segunda capa ($n = 2$)
 - M: vacante en la tercera capa ($n = 3$)
- Subíndices: indican la transición desde un nivel superior hacia la vacante.
 - K_{α} : electrón de la capa L ($n = 2$) transita al nivel K.

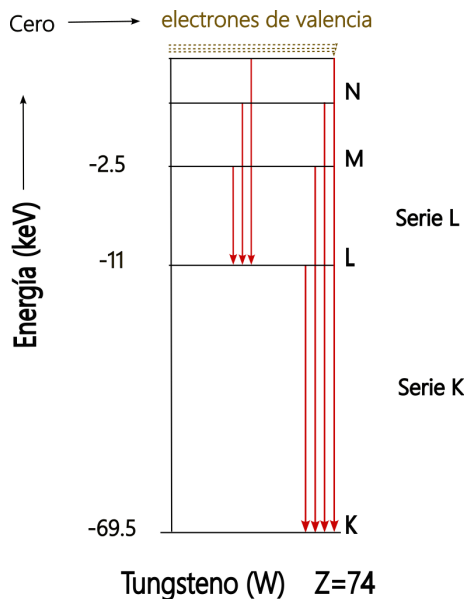


Figura 2.5: Ilustración de la producción de radiación característica en el tungsteno. Un electrón de una capa de mayor energía (L, M o N) transita para llenar una vacante en una capa interna (K o L). La diferencia de energía se libera como un fotón de rayos X, cuya energía es específica de cada transición, formando las 'series K' y 'series L'. Imagen adaptada de Bushberg et al. (2011).

- K_{β} : electrón de la capa M ($n = 3$) transita al nivel K.
- Subíndices adicionales (como $K_{\alpha 1}$ y $K_{\alpha 2}$): distinguen transiciones entre subniveles de espín o acoplamiento angular:
 - $K_{\alpha 1}$: electrón $2p_{3/2}$ transita al nivel $1s$.
 - $K_{\alpha 2}$: electrón $2p_{1/2}$ transita al nivel $1s$.
 - $K_{\beta 1}$: electrón $3p_{3/2}$ transita al nivel $1s$.

Los subíndices α y β corresponden a transiciones entre electrones con distintos estados de energía. Usando la notación espectroscópica para los electrones individuales nl_j , donde s es el spin, l el momento angular orbital y j el momento angular, se cumple:

$$|l - s| \leq j \leq l + s$$

Por ejemplo, para un electrón en $2p$:

- el spin s de un electrón es $1/2$
- $l = 1$ (correspondiente a p)
- Entonces $j = 1/2, 3/2$

Esto explica la distinción entre $K_{\alpha 1}$ ($2p_{3/2} \rightarrow 1s$) y $K_{\alpha 2}$ ($2p_{1/2} \rightarrow 1s$), ya que cada subíndice indica el valor de j del electrón que realiza la transición hacia el nivel K.

Para el Tungsteno [29]:

- $K_{\alpha 1}$: 59.3 keV
- $K_{\alpha 2}$: 57.9 keV

- K_β : 67.2 keV

La Fig. 2.5, muestra las transiciones para el átomo de tungsteno ($Z=74$). La energía de ionización de la capa K del tungsteno es de aproximadamente 69.5 keV, lo que establece el umbral mínimo para la emisión de radiación característica de tipo K.

2.2.2. Interacción de los Rayos X con los tejidos

La formación de imágenes en tomografía computarizada se fundamenta en la atenuación diferencial de los rayos X al atravesar los distintos tejidos. Esta atenuación se puede describir mediante un coeficiente lineal de atenuación μ , que representa la probabilidad de interacción por unidad de longitud de un haz de rayos X con un material.

Según la ley de Beer-Lambert, para un haz monoenergético de intensidad incidente I_0 que atraviesa un material de espesor x , la intensidad transmitida I sigue una función exponencial:

$$I = I_0 e^{-\mu x},$$

Donde μ representa la probabilidad de interacción de un fotón por unidad de longitud y se denomina coeficiente de atenuación lineal:

$$\mu = n \sigma,$$

con n la densidad de átomos por unidad de volumen y σ la sección eficaz total de interacción.

La atenuación observada se debe a la interacción de la radiación ionizante con la materia biológica, es decir, a la transferencia de energía de los fotones incidentes hacia los átomos del tejido.

Así, μ puede descomponerse en los diferentes procesos que contribuyen a la atenuación en el rango diagnóstico:

$$\mu = \mu_{pe} + \mu_C + \mu_{pp} + \dots$$

donde μ_{pe} corresponde al efecto fotoeléctrico, μ_C al efecto Compton y μ_{pp} a la producción de pares. En el rango de energías típicas para diagnóstico, las principales interacciones responsables de la atenuación son el efecto fotoeléctrico y el efecto Compton, que dominan según la composición y densidad del tejido.

Efecto Fotoeléctrico

El efecto fotoeléctrico implica la absorción completa de un fotón y la consecuente eyección de un electrón ligado. La energía cinética del fotoelectrón, E_{pe} , está dada por

$$E_{pe} = E_\gamma - E_b$$

donde E_γ es la energía del fotón incidente y E_b la energía de ligadura del electrón. Para que el proceso ocurra, se requiere que $E_\gamma \geq E_b$. Generalmente, la interacción se produce con electrones de capas internas (K o L), siendo más probable en aquella capa cuya energía de ligadura sea menor, pero cercana a la del fotón incidente.

La sección eficaz para el efecto fotoeléctrico se aproxima mediante una ley de potencias:

$$\sigma_{pe}(Z, E_\gamma) \propto \frac{Z^m}{E_\gamma^3}, \quad 3 \leq m \leq 5,$$

de modo que el coeficiente de atenuación asociado puede expresarse como:

$$\mu_{pe} = n \sigma_{pe}(Z, E_\gamma) \propto \frac{Z^m}{(h\nu)^3}.$$

Por esta razón, la atenuación es más intensa en tejidos óseos compuestos por átomos de número atómico alto, como el calcio ($Z = 20$), en comparación con los tejidos blandos, compuestos principalmente por carbono, hidrógeno y oxígeno ($Z \approx 6, 1, 8$). Este efecto domina a energías por debajo de 25 keV, contribuyendo a las zonas más claras en la imagen radiográfica.

Dispersión Compton

Es una interacción inelástica en la que el fotón transfiere parte de su energía a un electrón débilmente ligado o libre, cambiando su dirección. Este efecto es dominante en tejidos blandos a energías entre 25 y 120 keV.

Durante esta interacción, la energía y momento se conservan, de manera que la energía del fotón incidente E_γ se distribuye entre la energía del fotón dispersado E'_γ y la energía cinética del electrón expulsado E_e :

$$E_\gamma = E'_\gamma + E_e$$

La energía del fotón dispersado depende de la energía inicial y del ángulo de dispersión θ respecto a la trayectoria del fotón incidente:

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma}{511 \text{ keV}}(1 - \cos \theta)}$$

Para cuantificar la probabilidad de que esta interacción ocurra, se utiliza la sección eficaz de Compton, σ_C , que representa el área efectiva en la que un fotón puede interactuar. La sección eficaz depende de la energía del fotón incidente y permite calcular la fracción de fotones que experimentarán dispersión Compton al atravesar un material. Se describe mediante la fórmula de Klein–Nishina:

$$\frac{d\sigma_C}{d\Omega} = \frac{1}{2} r_e^2 \left(\frac{E'_\gamma}{E_\gamma} \right)^2 \left(\frac{E'_\gamma}{E_\gamma} + \frac{E_\gamma}{E'_\gamma} - \sin^2 \theta \right),$$

donde r_e es el radio clásico del electrón, y E_γ y E'_γ son las energías del fotón incidente y dispersado, respectivamente.

La dispersión Compton en rayos X predomina en el rango diagnóstico de 30 a 120 keV con el tejido blando. A diferencia del efecto fotoeléctrico, su probabilidad depende casi exclusivamente de la densidad electrónica del medio, y no del número atómico. En imagen médica, los fotones dispersados Compton son detectados en direcciones no previstas, lo que provoca pérdida de contraste y aumento del ruido [29].

La Fig. 2.6 muestra una TC de tórax que ilustra cómo las interacciones de los fotones con los átomos del tejido humano influyen en la formación de la imagen. En primer lugar, los distintos tonos de gris corresponden a la energía detectada en función del tipo y densidad del tejido atravesado por el haz de rayos X. Las regiones cercanas a valores próximos a cero representan intensidades asociadas a la mayor transmisión del haz (mínima atenuación), mientras que las zonas más claras reflejan atenuación significativa o incluso ausencia de señal, producto principalmente del efecto fotoeléctrico. Por otra parte, la presencia de áreas granuladas o con pérdida de nitidez (bajo contraste) se relaciona con la dispersión de fotones característica del efecto Compton.

La Figura 2.7 ilustra las regiones de energía donde cada uno de estos fenómenos es dominante. A energías bajas, el efecto fotoeléctrico predomina, especialmente en materiales compuestos por átomos de alto número atómico. En contraste, a energías mayores, la dispersión Compton se vuelve más relevante, sobre todo en tejidos blandos. Finalmente, a altas energías la dominancia se encuentra en producción de pares.

Tras la ocurrencia de una interacción primaria, el fotón incidente cede su energía a un electrón, que adquiere suficiente energía cinética para inducir múltiples procesos de ionización y excitación en el tejido. A lo largo de su trayectoria, este electrón primario produce electrones secundarios



Figura 2.6: CT de tórax. Se observan distintos tonos de gris que corresponden a los diversos tejidos y órganos internos; estas diferencias reflejan variaciones en la densidad y en el coeficiente de atenuación, principalmente debido al efecto fotoeléctrico. Además, la imagen presenta un leve desenfoque causado por la dispersión Compton de los fotones.

(rayos delta) que amplifican el número de eventos de ionización. Finalmente, la energía se degrada en electrones de subexcitación que se termalizan en el agua del medio biológico. La cascada de interacciones electrónicas constituye el mecanismo físico-químico que origina las alteraciones moleculares responsables de los efectos biológicos de la radiación.

El producto de la interacción de la radiación con los átomos del cuerpo es detectado mediante un escáner de CT, para posteriormente reconstruir la imagen médica.

2.2.3. Reconstrucción en tomografía computarizada

Un escáner de CT no captura directamente una proyección plana del interior del cuerpo humano, tal como una radiografía; más bien, mide los perfiles de transmisión de los rayos X a través del cuerpo humano desde un gran número de vistas o ángulos diferentes. El conjunto de señales adquiridas mediante el escáner es reconstruido para finalmente formar una imagen volumétrica constituida por cortes transversales.

La reconstrucción consiste en procesos matemáticos y computacionales que calculan la atenuación de rayos X a través del cuerpo humano. Este proceso se describe a continuación.

CT scan

El sistema de CT está compuesto principalmente por un gantry, en cuyo interior se encuentran el tubo de rayos X, el generador de alta tensión, el sistema de refrigeración, los colimadores, los filtros de forma, el arco detector y el sistema de adquisición de datos. Todo este conjunto rota alrededor del paciente durante la adquisición de una CT. El haz de rayos X atraviesa el cuerpo del paciente y es atenuado en función de la densidad y la composición de los tejidos del cuerpo humano, tal como se ha descrito en la sección pasada. La Fig. 2.8 Es un esquema generalizado de gantry de CT. En un examen de CT se obtienen múltiples perfiles de proyección al medir la intensidad de rayos X transmitida a diferentes ángulos, para su posterior reconstrucción [32].

Detectores

Los detectores modernos son de estado sólido, basados en cristales centelleadores como el oxisulfuro de Gadolinio (Gd_2O_2S) acoplados a fotodiodos que convierten la luz en señal eléctrica, la

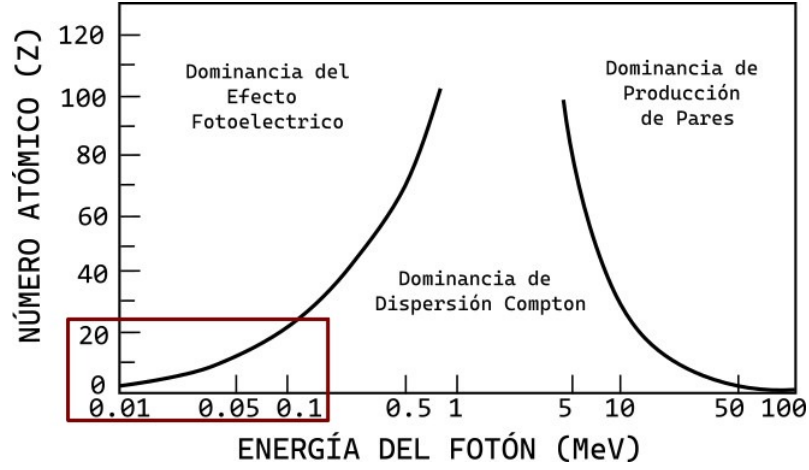


Figura 2.7: Dominancia relativa de los efectos fotoeléctrico, Compton y producción de pares según el rango de energía de los rayos X. La zona roja representa el rango de energías y número atómico correspondiente a tejidos biológicos. Imagen adaptada Attix, F. (2008)

amplifican y digitalizan. Este tipo de detección tienen eficiencias cercanas al 100 % en comparación con cámaras de ionización rellenas de gases, como el Xenón. En un escáner CT los detectores son curvos en el plano axial (x, y) y rectangulares a lo largo del eje longitudinal z . La resolución espacial alcanzada en una CT depende del número y tamaño de los elementos detectores, así como del número de ángulos de adquisición registrados durante la rotación [32].

Reconstrucción

Previo a la reconstrucción, se normalizan las medidas de transmisión y se aplica el logaritmo de la inversa de la señal registrada, lo que linealiza la relación con los coeficientes de atenuación:

$$\mu_i x_i = \ln \left(\frac{I_o}{I} \right)$$

Donde μ_i es el coeficiente de atenuación del i -ésimo vóxel, x_i el espesor del material atravesado, I_o la intensidad incidente del haz de rayos X e I la intensidad transmitida.

La suma de todas las atenuaciones se representa como una proyección, p :

$$p = \mu_i x$$

Por lo que para cada rayo registrado:

$$p = \ln \left(\frac{I_o}{I} \right)$$

Esta proyección se puede interpretar como un valor de la transformada de Radon de la función de atenuación $f(x, y)$. Para un determinado ángulo (θ) , se produce un perfil de transmisión $p_\theta(t)$ a lo largo del detector:

$$p_\theta(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - t) dx dy$$

donde t es la posición a lo largo del detector y $\delta(\cdot)$ la función delta de Dirac, que selecciona los puntos sobre la línea del rayo. Estas proyecciones, a distintos ángulos θ , conforman un sinograma.

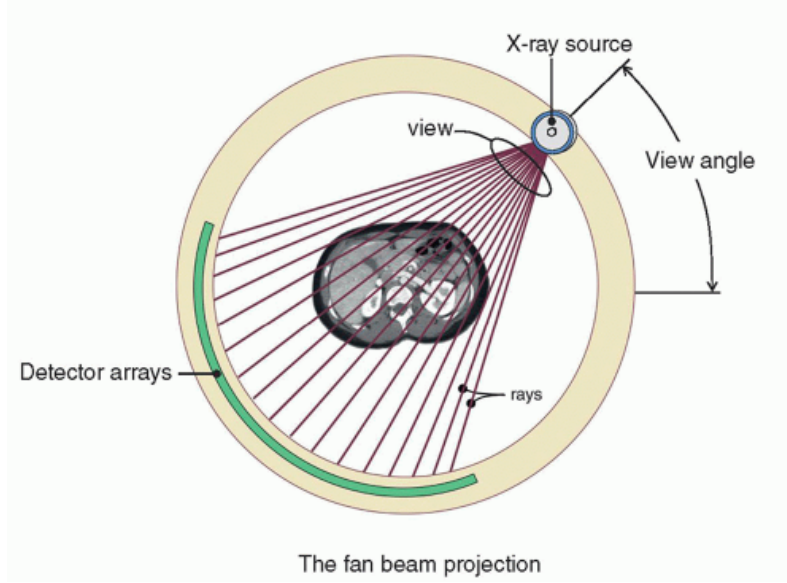


Figura 2.8: Esquema de las principales partes de un escáner de TC: tubo de rayos X, gantry, detectores y camilla.

Posteriormente, se realiza una retroproyección simple, es decir, se distribuye la proyección $p_\theta(t)$ uniformemente a través de la línea correspondiente en θ :

$$f_b(x, y) = \int_0^\pi p_\theta(x \cos \theta + y \sin \theta) d\theta$$

Finalmente, la suma de retroproyecciones de múltiples ángulos genera la imagen final, para las proyecciones en $\theta \in [0, \pi]$:

$$f_{reconstruida}(x, y) = \int_0^\pi f_{b,\theta}(x, y) d\theta$$

Sin embargo, debido a la acumulación de retroproyecciones, se genera un efecto de desenfoque difuso característico. Por ello, en CT se aplican filtros en el dominio de frecuencia (retroproyección filtrada, FBP) para corregir este desenfoque y mejorar la resolución.

Dada $p_\theta(t)$ en el ángulo θ . Se transforma a dominio de Fourier:

$$P(\omega, \theta) = \mathcal{F}\{p_\theta(t)\}$$

Luego, se multiplica por un filtro $|\omega|$ para enfatizar las altas frecuencias:

$$\tilde{P}(\omega, \theta) = P(\omega, \theta) \cdot |\omega|$$

Finalmente, se retroproyecta la proyección filtrada:

$$f(x, y) = \int_0^\pi \int_{-\infty}^{+\infty} \tilde{P}(\omega, \theta) e^{i2\pi\omega(x \cos \theta + y \sin \theta)} d\omega d\theta$$

En escáneres modernos, es el método de reconstrucción más comúnmente utilizado. Un escaneo completo de CT suele implicar adquisiciones axiales sucesivas para cubrir un volumen clínicamente relevante. Esto se logra mediante la traslación de la mesa (“step”) después de cada adquisición axial (“shoot”). Este método se denomina adquisición step and shoot.

Generalmente, la traslación de la mesa es igual al grosor de corte, de modo que las adquisiciones axiales sucesivas pueden reconstruirse como imágenes axiales contiguas.

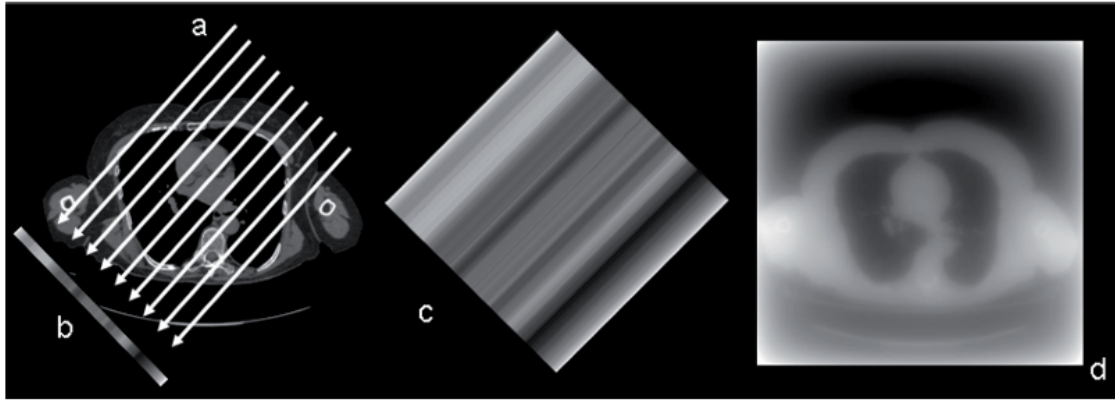


Figura 2.9: La proyección de rayos X al atravesar el cuerpo humano (a) genera un perfil de transmisión a lo largo del detector (b). La proyección se distribuye uniformemente sobre el área de proyección correspondiente en el plano (c). La suma de retroproyecciones forma una imagen desenfocada (d). Imagen obtenida de International Atomic Energy Agency 2014[33].

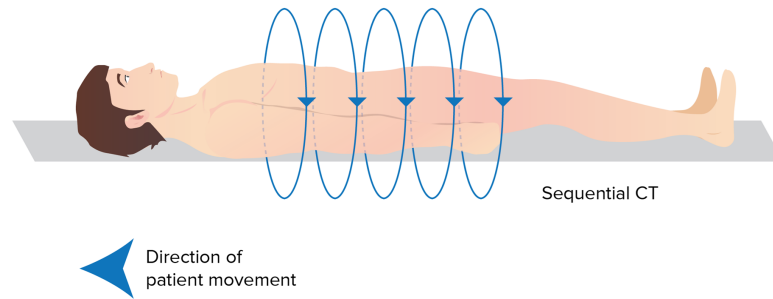


Figura 2.10: Adquisición mediante el método step and shoot. Imagen de Oiseth et al. (2023)

Unidades Hounsfield (HU)

El resultado de la reconstrucción se expresa en una matriz de números de TC medidos en unidades Hounsfield (HU). Estas unidades permiten cuantificar la atenuación relativa de los tejidos en comparación con el agua:

$$HU = 1000 \cdot \frac{\mu_{\text{tejido}} - \mu_{\text{agua}}}{\mu_{\text{agua}}}$$

donde μ_{tejido} y μ_{agua} son los coeficientes de atenuación lineal del tejido y del agua, respectivamente. Por definición:

- El agua tiene un valor de 0 HU.
- El aire corresponde a -1000 HU.
- El hueso compacto puede superar los $+1000$ HU.
- Los tejidos blandos presentan valores entre 20 y 70 HU.
- El tejido adiposo se encuentra en el rango de -100 a -80 HU.

La escala de HU constituye la base para la interpretación clínica de las imágenes de TC y se adapta mediante los parámetros de nivel (WL) y ancho de ventana (WW), que determinan cómo se asignan los valores de HU a la escala de grises visualizada en la imagen [32].

Hallazgos característicos de COVID-19 en las imágenes de CT

En las imágenes de CT de pacientes con COVID-19 se han identificado algunos patrones. El más frecuente es la presencia de opacidades en vidrio deslustrado, que suelen aparecer desde etapas tempranas de la infección. Estas opacidades pueden evolucionar a consolidaciones pulmonares a medida que avanza la enfermedad, lo cual indica mayor compromiso alveolar. Otros hallazgos comunes incluyen el patrón de empedrado, opacidades lineales subpleurales, bandas parenquimatosas, así como los signos de halo y halo inverso, todos asociados con distintos grados y fases del daño pulmonar [34].

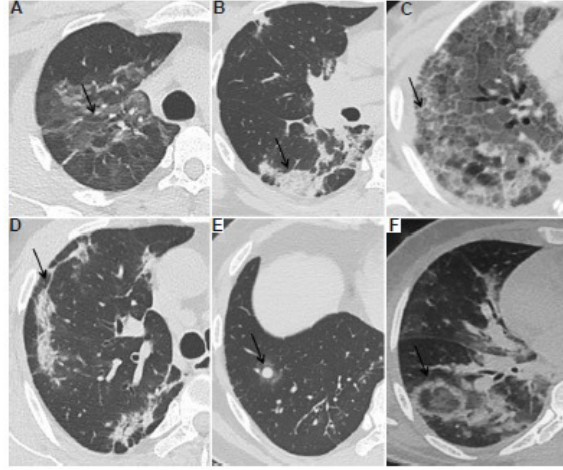


Figura 2.11: Manifestaciones comunes en tomografías computarizadas (TC) de la neumonía por COVID-19. Las imágenes muestran (A) opacidades en vidrio deslustrado, (B) consolidación, (C) patrón en empedrado, (D) distribución periférica de las lesiones, (E) opacidad redondeada, y (F) el signo del halo invertido. (imagen adaptada de Garg et. al (2021)).

Si bien la CT ha sido fundamental para la evaluación de los pacientes con COVID-19 [35] su interpretación visual puede ser limitada para diferenciar grados de afectación o predecir la evolución clínica. En este contexto, la radiómica ofrece un enfoque cuantitativo, extrayendo características texturales y morfológicas de las imágenes de CT que pueden correlacionarse con la gravedad de la enfermedad, la progresión del daño pulmonar y los desenlaces clínicos [8].

2.3. Radiómica

La radiómica es una ciencia emergente que aprovecha el análisis de grandes cantidades de datos extraídos de imágenes médicas, para mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad, mediante la identificación de características cuantificables que son invisibles al ojo humano, y que pueden correlacionarse con la fisiología de la enfermedad [9].

Un estudio de CT produce un volumen digital que puede representarse como una matriz tridimensional de vóxeles. Cada rebanada de la CT corresponde a una matriz 2D de tamaño $m \times n$, y el conjunto de todas las rebanadas forma el volumen completo. Sea $V(x, y, o)$ la intensidad del vóxel en la posición (x, y) de la rebanada o . La primera rebanada ($o = 0$) se puede expresar como:

$$V(x, y, 0) = \begin{bmatrix} V_{110} & V_{120} & \cdots & V_{1n0} \\ V_{210} & V_{220} & \cdots & V_{2n0} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ V_{m10} & V_{m20} & \cdots & V_{mn0} \end{bmatrix}$$

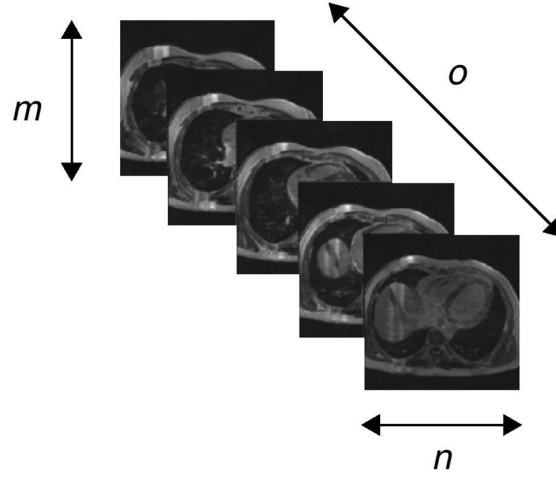


Figura 2.12: Representación de una CT en tres dimensiones. Cada imagen corresponde a un corte en el eje o y los valores $V(x,y,o)$ forman un volumen discreto de tamaño $m \times n$ donde m y n son las dimensiones espaciales y o el número de cortes.

La siguiente rebanada ($o = 1$) se representa de manera análoga:

$$V(x, y, 1) = \begin{bmatrix} V_{111} & V_{121} & \cdots & V_{1n1} \\ V_{211} & V_{221} & \cdots & V_{2n1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ V_{m11} & V_{m21} & \cdots & V_{mn1} \end{bmatrix}$$

De esta manera, el volumen completo se construye apilando todas las rebanadas ($o = 0, 1, \dots, O - 1$):

$$V(x, y, o), \quad o = 0, 1, \dots, O - 1$$

Cada elemento V_{ijk} representa un vóxel con coordenadas discretas (i, j, k) y contiene la intensidad registrada por la CT en esa posición, como lo muestra la Fig. 2.12. Este enfoque permite manipular el volumen como una matriz 3D, aplicando operaciones matemáticas directamente sobre sus elementos. Radiómica se fundamenta en la extracción de características cuantitativas mediante operaciones matemáticas y estadísticas sobre estos vóxeles, transformando la información contenida en la imagen en datos susceptibles de análisis.

2.3.1. Características Radiómicas

A los descriptores numéricos que permiten describir las regiones o volúmenes de interés (ROI/VOI, no confundir con VOI, Variants of Interest de la sección 2.1") de las imágenes médicas se les denomina características radiómicas (Radiomics Features, RF). Las RF convierten la estructura de una imagen en datos cuantitativos significativos, al capturar y proporcionar información detallada sobre la forma, brillo y textura de una ROI/VOI. Existen tres tipos de características radiómicas, según el tipo de información que describe:

Características de Primer Orden

Las características de primer orden se basan en la distribución y frecuencia de píxeles/vóxeles con determinada intensidad dentro de las ROI/VOI. Para ello, se utiliza un histograma de intensi-

dades dentro del VOI. Si los niveles de gris se discretizan en N_g niveles, el histograma normalizado se define como:

$$p(i) = \frac{n_i}{\sum_{k=1}^{N_g} n_k}$$

donde n_i es el número de píxeles con nivel de gris i .

A partir de este histograma, se pueden calcular varias características radiómicas de primer orden. Entre las RF de primer orden mas utilizadas en literatura [36] se encuentran:

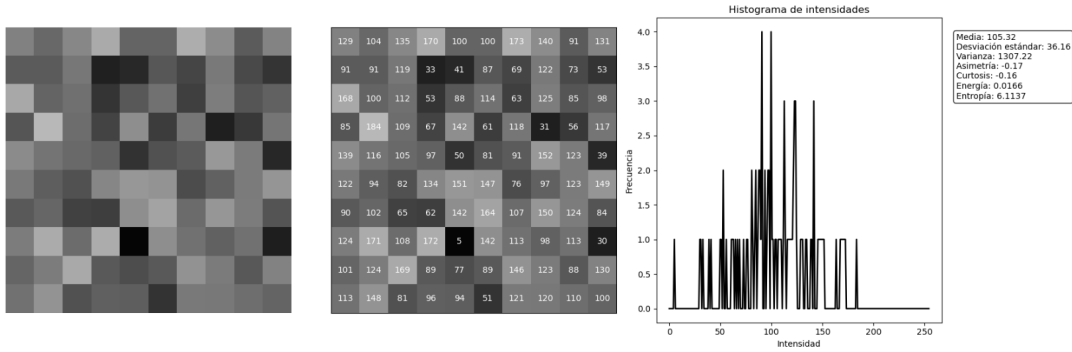


Figura 2.13: Histograma de intensidades (izquierda) correspondiente a una imagen bidimensional en escala de grises (derecha), con intensidades discretizadas en un rango de 0 a 255 (centro). A partir de estos datos se calcularon las RF de primer orden: media, desviación estándar, varianza, asimetría, curtosis, energía y entropía.

- Media:

$$\mu = \sum_{i=1}^{N_g} i p(i)$$

- Desviación estándar:

$$\sigma = \sqrt{\sum_{i=1}^{N_g} (i - \mu)^2 p(i)}$$

- Asimetría (Skewness):

$$\text{Skewness} = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} (i - \mu)^3 p(i)}{\sigma^3}$$

- Curtosis (Kurtosis):

$$\text{Kurtosis} = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} (i - \mu)^4 p(i)}{\sigma^4} - 3$$

- Entropía:

$$H = - \sum_{i=1}^{N_g} p(i) \log_2 p(i)$$

- Energía:

$$E = \sum_{i=1}^{N_g} p(i)^2$$

Características de segundo orden (textura)

Las características de textura describen la relación espacial de intensidades entre pares de píxeles de la ROI/VOI. Se calculan a partir de matrices de textura tales como son: co-ocurrencia de niveles de gris (GLCM), longitud de ejecución de niveles de grises (GLRLM), dependencia de niveles de gris vecinos (NGLDM), diferencia de tonos de grises de vecindad (NGTDM), tamaño de nivel de gris (GLSZM), zona de distancia de niveles de gris (GLDZM).

GLCM (Gray Level Co-occurrence Matrix): Matriz de co-ocurrencia que codifica la frecuencia de pares de intensidades separadas por distancia δ en dirección θ .

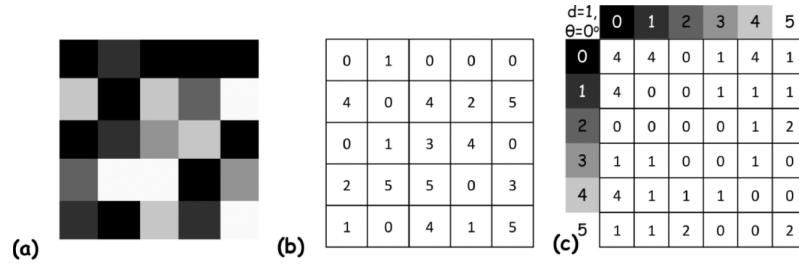


Figura 2.14: Matriz de co-ocurrencia de niveles de gris (c) calculada a partir de la imagen en escala de grises (a) y su correspondiente matriz numérica (b), con parámetros de distancia $\delta = 1$ y ángulo $\theta = 0^\circ$. Imagen de Ardakani et al. (2021)

Generalmente, a partir de la matriz de co-ocurrencia de niveles de gris $P(i, j)$ se calculan trece características de textura:

- Momento angular segundo (ASM):

$$ASM = \sum_{i,j} P(i, j)^2$$

donde $P(i, j)$ es la probabilidad normalizada de co-ocurrencia de los niveles de gris i y j .

- Contraste:

$$Contrast = \sum_{i,j} (i - j)^2 P(i, j)$$

donde i, j son los niveles de gris y $P(i, j)$ es la probabilidad de co-ocurrencia.

- Correlación:

$$Correlation = \frac{\sum_{i,j} (i - \mu_i)(j - \mu_j) P(i, j)}{\sigma_i \sigma_j}$$

, donde μ_i, μ_j y σ_i, σ_j son las medias y desviaciones estándar marginales de la GLCM.

- Suma de cuadrados (SSQ):

$$SSQ = \sum_{i,j} (i - \mu)^2 P(i, j)$$

, donde μ es la media de la GLCM.

- Momento de diferencia inversa (IDM):

$$IDM = \sum_{i,j} \frac{P(i, j)}{1 + (i - j)^2}$$

- Promedio de la suma (S_{Avge}):

$$S_{\text{Avge}} = \sum_k k p_{x+y}(k)$$

, donde $p_{x+y}(k)$ es la distribución de la suma de los índices $i + j$ de la GLCM.

- Entropía (Entrp):

$$\text{Entrp} = - \sum_{i,j} P(i,j) \log P(i,j)$$

.

- Varianza de la diferencia (DiffVar):

$$\text{DiffVar} = \sum_k (k - \mu_{\text{diff}})^2 p_{x-y}(k)$$

, donde $p_{x-y}(k)$ es la distribución de la diferencia $|i - j|$ de la GLCM.

- Varianza de la suma (S_{Var}):

$$S_{\text{Var}} = \sum_k (k - \mu_{\text{sum}})^2 p_{x+y}(k)$$

.

- Entropía de la suma (S_{Entrp}):

$$S_{\text{Entrp}} = - \sum_k p_{x+y}(k) \log p_{x+y}(k)$$

.

- Entropía de la diferencia (DifEntrp):

$$\text{DifEntrp} = - \sum_k p_{x-y}(k) \log p_{x-y}(k)$$

.

- Medida de información de correlación 1 (IMC_1):

$$\text{IMC}_1 = \frac{HXY - HXY1}{\text{máx}(HX, HY)}$$

, donde HX , HY , HXY , $HXY1$ son entropías de la GLCM.

- Medida de información de correlación 2 (IMC_2):

$$\text{IMC}_2 = \sqrt{1 - \exp(-2(HXY2 - HXY))}$$

, donde $HXY2$ y HXY son entropías de la GLCM.

GLRLM (Gray Level Run Length Matrix): Matriz de longitud de ejecución de niveles de gris. Codifica secuencias o corridas (“runs”) de píxeles/vóxeles (R) con igual intensidad en una dirección (θ) determinada.

En general, se calculan trece características a partir de GLRLM [36]:

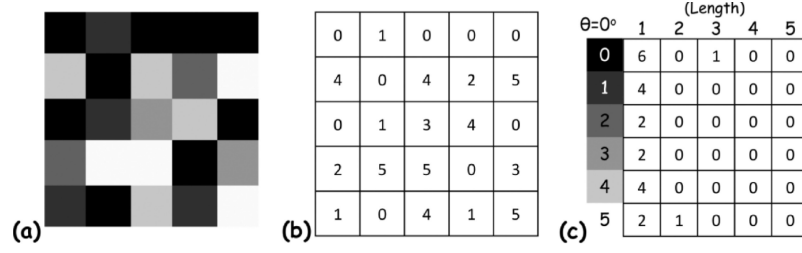


Figura 2.15: Matriz de longitud de ejecución de niveles de gris (c) calculada a partir de la imagen en escala de grises (a) y su correspondiente matriz numérica (b), en dirección $\theta = 0^\circ$. Imagen de Ardakani et al. (2021)

- Énfasis de ejecución corta (SRE):

$$\text{SRE} = \frac{\sum_{i,j} P(i,j)}{j^2}$$

donde $P(i,j)$ es la matriz normalizada de longitud de ejecución, i es el nivel de gris y j es la longitud de ejecución.

- Énfasis de ejecución larga (LRE):

$$\text{LRE} = \sum_{i,j} j^2 P(i,j)$$

donde i es el nivel de gris y j la longitud de ejecución.

- No uniformidad de nivel de gris (GLNU):

$$\text{GLNU} = \sum_i \left(\sum_j P(i,j) \right)^2$$

donde i recorre los niveles de gris y j las longitudes de ejecución.

- No uniformidad de longitud de ejecución (RLNU):

$$\text{RLNU} = \sum_j \left(\sum_i P(i,j) \right)^2$$

donde i y j representan nivel de gris y longitud de ejecución, respectivamente.

- Porcentaje o fracción de ejecución (RP):

$$\text{RP} = \frac{\sum_{i,j} P(i,j)}{\text{número total de ejecuciones}}$$

donde $P(i,j)$ es la matriz normalizada de ejecución.

- Énfasis de ejecución de nivel de gris bajo (LGLRE):

$$\text{LGLRE} = \sum_{i,j} \frac{P(i,j)}{i^2}$$

donde i es el nivel de gris y j la longitud de ejecución.

- Énfasis de ejecución de nivel de gris alto (HGLRE):

$$\text{HGLRE} = \sum_{i,j} i^2 P(i, j)$$

- Énfasis de ejecución de nivel de gris bajo a corto plazo (SRLGLE):

$$\text{SRLGLE} = \sum_{i,j} \frac{P(i, j)}{i^2 j^2}$$

- Énfasis de ejecución de nivel de gris alto a corto plazo (SRHGLE):

$$\text{SRHGLE} = \sum_{i,j} \frac{i^2 P(i, j)}{j^2}$$

- Énfasis de ejecución de nivel de gris bajo a largo plazo (LRLGLE):

$$\text{LRLGLE} = \sum_{i,j} \frac{P(i, j) j^2}{i^2}$$

- Énfasis de ejecución de nivel de gris alto a largo plazo (LRHGLE):

$$\text{LRHGLE} = \sum_{i,j} i^2 j^2 P(i, j)$$

- Varianza de ejecución (RV):

$$\text{RV} = \sum_{i,j} (j - \mu_j)^2 P(i, j)$$

donde μ_j es la media de la longitud de ejecución.

- Entropía de ejecución (REntp):

$$\text{REntp} = - \sum_{i,j} P(i, j) \log P(i, j)$$

NGLDM (Neighbouring Grey-Level Difference Matrix): Matriz de dependencia de niveles de gris vecinos. Describe la relación entre cada píxel central y sus vecinos dentro de una ventana $c \times c$, con $c = 2d + 1$. Evalúa los pares de píxeles (central y vecino) cuya diferencia de intensidad es $\leq \alpha$. Para generar NGLDM se define primero la tabla $P(m, n, d, \alpha)$, donde cada celda (g, h) indica la ocurrencia de pares de intensidad g y número de vecindades h .

A partir de la matriz de niveles de dependencia de gris (NGLDM) se calculan trece características de textura, que se describen a continuación [36]:

- Énfasis de dependencia pequeña (SDE):

$$\text{SDE} = \sum_{i,j} \frac{P(i, j)}{j^2}$$

donde $P(i, j)$ es la matriz normalizada de NGLDM, i representa el nivel de gris y j el tamaño de la dependencia.

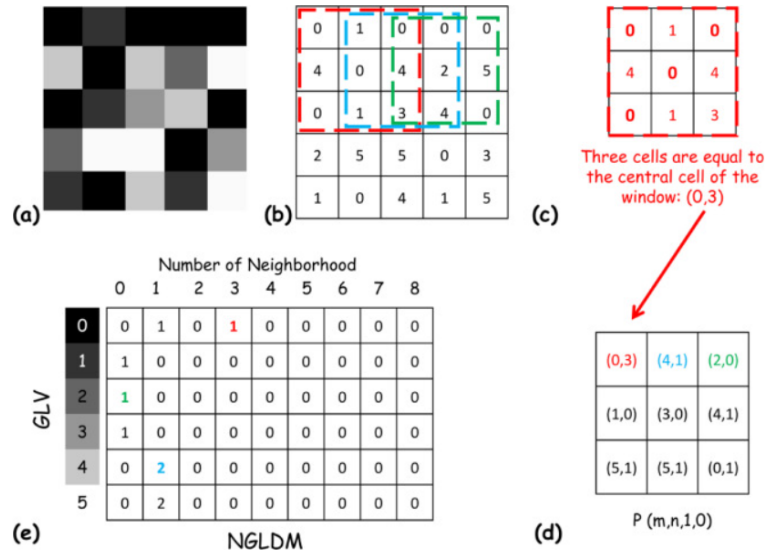


Figura 2.16: Imagen de ejemplo en escala de grises (a) y su representación numérica correspondiente (b). Para $d = 1$ y $\alpha = 0$, se consideró una vecindad de 3×3 (c), a partir de la cual se calcularon la tabla $P(m, n, 1, 0)$ (d) y la matriz NGLDM resultante (e). Imagen de Ardakani et al. (2021)

- Énfasis de dependencia grande (LDE):

$$\text{LDE} = \sum_{i,j} j^2 P(i, j)$$

- Énfasis de nivel de gris bajo (LGGLE):

$$\text{LGGLE} = \sum_{i,j} \frac{P(i, j)}{i^2}$$

- Énfasis de nivel de gris alto (HGGLE):

$$\text{HGGLE} = \sum_{i,j} i^2 P(i, j)$$

- Énfasis de nivel de gris bajo de dependencia pequeña (SDLGGLE):

$$\text{SDLGGLE} = \sum_{i,j} \frac{P(i, j)}{i^2 j^2}$$

- Énfasis de nivel de gris alto de dependencia pequeña (SDHGGLE):

$$\text{SDHGGLE} = \sum_{i,j} \frac{i^2 P(i, j)}{j^2}$$

- Énfasis de nivel de gris bajo de dependencia grande (LDLGGLE):

$$\text{LDLGGLE} = \sum_{i,j} \frac{P(i, j) j^2}{i^2}$$

- Énfasis de nivel de gris alto de dependencia grande (LDHGLE):

$$\text{LDHGLE} = \sum_{i,j} i^2 j^2 P(i, j)$$

- Nivel de gris no uniforme (GLNU):

$$\text{GLNU} = \sum_i \left(\sum_j P(i, j) \right)^2$$

- Dependencia no uniforme (DNU):

$$\text{DNU} = \sum_j \left(\sum_i P(i, j) \right)^2$$

- Varianza de dependencia (DV):

$$\text{DV} = \sum_{i,j} (j - \mu_j)^2 P(i, j)$$

donde μ_j es la media del tamaño de la dependencia.

- Entropía de dependencia (DEntrp):

$$\text{DEntrp} = - \sum_{i,j} P(i, j) \log P(i, j)$$

- Energía de dependencia (DEnrg):

$$\text{DEnrg} = \sum_{i,j} P(i, j)^2$$

GLSZM (Gray Level Size Zone Matrix): Matriz de tamaño de zonas de nivel de gris. Cuenta zonas conectadas de vóxeles con el mismo valor.

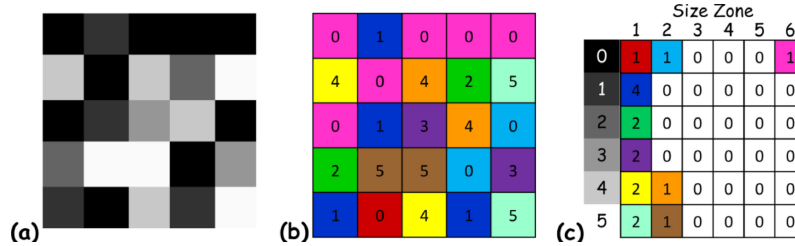


Figura 2.17: Matriz de tamaño de zonas de nivel de gris (c) calculada a partir de la imagen en escala de grises (a) y su correspondiente matriz numérica (b), cada región con la misma intensidad tiene el mismo color. Imagen de Ardakani et al. (2021)

A partir de la matriz de zonas de niveles de gris (GLSZM) se calculan trece características de textura [36]:

- Énfasis de zona pequeña (SZE):

$$\text{SZE} = \sum_{i,j} \frac{P(i,j)}{j^2}$$

donde $P(i,j)$ es la matriz normalizada de GLSZM, i representa el nivel de gris y j el tamaño de la zona.

- Énfasis de zona grande (LZE):

$$\text{LZE} = \sum_{i,j} j^2 P(i,j)$$

- No uniformidad de nivel de gris (GLNU):

$$\text{GLNU} = \sum_i \left(\sum_j P(i,j) \right)^2$$

- No uniformidad de tamaño de zona (ZSNU):

$$\text{ZSNU} = \sum_j \left(\sum_i P(i,j) \right)^2$$

- Porcentaje de zona (ZP):

$$\text{ZP} = \frac{\sum_{i,j} P(i,j)}{\text{número total de zonas}}$$

- Énfasis de zona de nivel de gris bajo (LGLZE):

$$\text{LGLZE} = \sum_{i,j} \frac{P(i,j)}{i^2}$$

- Énfasis de zona de nivel de gris alto (HGLZE):

$$\text{HGLZE} = \sum_{i,j} i^2 P(i,j)$$

- Énfasis de nivel de gris bajo de zona pequeña (SZLGLE):

$$\text{SZLGLE} = \sum_{i,j} \frac{P(i,j)}{i^2 j^2}$$

- Énfasis de nivel de gris alto de zona pequeña (SZHGLE):

$$\text{SZHGLE} = \sum_{i,j} \frac{i^2 P(i,j)}{j^2}$$

- Énfasis de nivel de gris bajo de zona grande (LZLGLE):

$$\text{LZLGLE} = \sum_{i,j} \frac{P(i,j) j^2}{i^2}$$

- Énfasis de nivel de gris alto de zona grande (LZHGLE):

$$\text{LZHGLE} = \sum_{i,j} i^2 j^2 P(i, j)$$

- Varianza de tamaño de zona (ZSV):

$$\text{ZSV} = \sum_{i,j} (j - \mu_j)^2 P(i, j)$$

donde μ_j es la media del tamaño de zona.

- Entropía de tamaño de zona (ZSEntrp):

$$\text{ZSEntrp} = - \sum_{i,j} P(i, j) \log P(i, j)$$

Morfológicas

Describen la geometría tridimensional o bidimensional de la ROI. Son independientes de los valores de intensidad y se centran en la estructura de la lesión.

Algunas métricas comunes:

- **Volumen:**

$$V = N_{vox} \cdot V_{voxel}$$

- **Superficie** de la ROI.

- **Compacidad:**

$$C = \frac{V^2}{A^3}$$

- **Esfericidad:**

$$\Phi = \frac{\pi^{1/3} (6V)^{2/3}}{A}$$

2.3.2. Transformaciones wavelet

Una función wavelet es una función de corta duración y energía finita, utilizada para representar señales en diferentes escalas, localizadas tanto en tiempo como en frecuencia. Matemáticamente, una wavelet $\psi(t)$ satisface:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) dt = 0, \quad \int_{-\infty}^{\infty} |\psi(t)|^2 dt = 1$$

La aplicación de transformaciones wavelet en el procesamiento de imágenes médicas implica realizar una descomposición multi-resolución precisa de la señal. Este enfoque permite el filtrado selectivo del ruido sin comprometer la integridad de los bordes y detalles finos, elementos esenciales para el diagnóstico. Además, al separar los componentes de la imagen por escala, las wavelets optimizan la detección y caracterización de estructuras o elementos anómalos, tales como microcalcificaciones, lesiones o tumores, mejorando significativamente la capacidad de identificar patologías en el órgano o tejido bajo estudio, en el caso de las CT, los pulmones.

Una señal $f(t)$ se puede descomponer en aproximaciones y detalles:

$$f(t) = \sum_k c_{j_0,k} \phi_{j_0,k}(t) + \sum_{j=j_0}^J \sum_k d_{j,k} \psi_{j,k}(t)$$

donde $c_{j_0,k}$ son coeficientes de aproximación (baja frecuencia), $d_{j,k}$ los coeficientes de detalle (alta frecuencia), ϕ la función escalada y ψ la función wavelet [37].

Para volúmenes 3D como la CT, la transformada se aplica en las tres dimensiones espaciales (x, y, z). Esto genera 8 sub-bandas:

Sub-banda	Descripción
LLL	Aproximación (baja frecuencia en x, y, z)
LLH, LHL, LHH, HLL, HLH, HHL, HHH	Detalles en diferentes combinaciones de direcciones

2.3.3. Método Radiómico

El método radiómico consiste en un proceso compuesto por varias etapas, cada una de las cuales da un aporte esencial a la obtención de información radiómica consistente, y son: adquisición de imágenes, preprocesamiento, segmentación de la región o volumen de interés, extracción de características, selección de variables y, finalmente, construcción de un modelo predictivo [8, 38, 39].

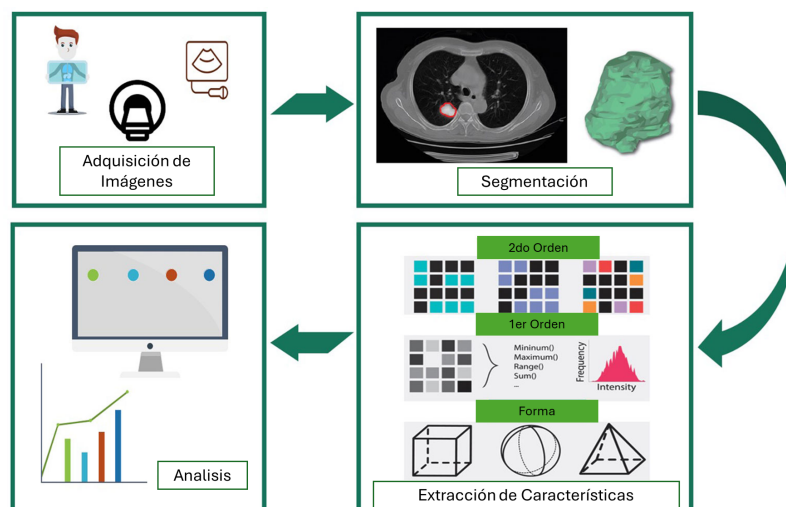


Figura 2.18: Flujo de trabajo de Radiómica. Las etapas principales se pueden dividir en cuatro: adquisición de imágenes, Segmentación, Extracción de Características y Análisis de características. Imagen adaptada de Ayachy et al. (2021).

Adquisición de Imágenes

La primera etapa consiste en la obtención de datos de imagen médica a partir de procedimientos clínicos establecidos, prácticamente en su totalidad, dentro de hospitales. Estos comprenden CT, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, y algunos estudios inclusive han trabajado con radiografías [9, 40, 41]. La técnica utilizada para obtener las imágenes medicas y la calidad de esta es fundamental, pues la resolución y consistencia de las imágenes influye en la validez del análisis posterior [8]. En algunos casos, específicamente cuando el acceso a la adquisición clínica es limitada o se requiere un conjunto amplio, estandarizado y multicéntrico para análisis comparativos, se recurre a bases de datos especializadas, las cuales proporcionan imágenes médicas para su uso en investigación de procesamiento de imagenes, como radiómica.

Preprocesamiento

El objetivo es reducir la variabilidad inducida por diferencias de escáner o protocolo, como pueden ser artefactos, ruido o cambios en la resolución. Operaciones típicas incluyen:

- Normalización de intensidad
- Filtrado de ruido
- Estandarización en el tamaño del píxel/vóxel

Segmentación

Se trata de delimitar la zona, sección u órgano específico sobre el cual se realizará el análisis radiómico. La ROI/VOI se representa como un subconjunto $\Omega \subset \mathbb{R}^3$. La segmentación puede realizarse manualmente o mediante algoritmos automáticos. Existe una variedad de softwares, tanto de código abierto como comerciales, como 3D Slicer, MITK, ITK-SNAP, o ImageJ, por mencionar solo algunas herramientas de código abierto de uso frecuente [9]. Formalmente, la segmentación define una función indicadora:

$$S(x) = \begin{cases} 1, & x \in \Omega, \\ 0, & x \notin \Omega. \end{cases}$$

Extracción de Características

De cada ROI/VOI se extraen p descriptores radiómicos $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$, que incluyen las características radiómicas explicadas en la subsección 2.3.1. Dado que existen muchas maneras y fórmulas diferentes para calcular esas características, se recomienda la adhesión a las directrices de la Iniciativa de Estandarización de Biomarcadores de Imagen (IBSI) [9, 42].

Selección de Características

Dependiendo del tipo de software utilizado, las paqueterías, el método de extracción de características, así como del número de transformaciones o filtros aplicados a las imágenes, el número de características radiómicas puede variar considerablemente. Estas características pueden ser cientos o incluso miles; sin embargo, solo un subconjunto relevante aporta información útil al modelo. Por ello, es necesario reducir la dimensionalidad y seleccionar aquellas variables que contribuyan significativamente a la predicción. Entre los métodos más comunes de reducción de dimensionalidad se encuentran el índice de correlación de Pearson, el análisis de varianza, la regresión LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator), el análisis de componentes principales (PCA), pudiendo incluso combinarse varias técnicas [43].

La regresión LASSO es una técnica de regularización que introduce una penalización L_1 sobre los coeficientes del modelo. Esta penalización favorece soluciones en las que algunos coeficientes son exactamente cero, lo que reduce la dimensionalidad y facilita la interpretación al conservar únicamente las variables más relevantes. La función de costo que minimiza LASSO se expresa como:

$$C_L(w_1, \dots, w_p) = \sum_{i=1}^n \left(T_i - \sum_{j=1}^p x_{ij} w_j \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |w_j|$$

donde n es el número de muestras, p es el número total de características radiómicas, $T_i \in \{0, 1\}$ es la etiqueta binaria de la i -ésima muestra, x_{ij} es el valor de la j -ésima característica radiómica para la muestra i , w_j es el coeficiente de peso que el modelo estima para la j -ésima característica, y λ es el parámetro de regularización que controla la magnitud de la penalización.

Construcción del Modelo

Las características seleccionadas constituyen una firma radiómica (Radiomics Signature, RS) y son utilizadas para desarrollar modelos que permitan realizar tareas de predicción, estratificación, clasificación, respuesta al tratamiento o caracterización de lesiones. Los modelos utilizados se pueden implementar mediante técnicas estadísticas como análisis ANOVA, regresión lineal, modelos de mezcla gaussiana, entre otros; o de aprendizaje automático, como máquinas de soporte vectorial (SVM), árboles de decisión y redes neuronales. El aprendizaje automático constituye actualmente la estrategia predominante en la construcción de modelos predictivos en radiómica[9].

2.4. Aprendizaje Automático

El aprendizaje automático (Machine Learning, ML) constituye una rama de la inteligencia artificial (IA) orientada al desarrollo de algoritmos capaces de identificar patrones en los datos y generar modelos predictivos sin necesidad de una programación explícita para cada tarea; es decir, comprende un conjunto de métodos diseñados para modelar distribuciones de datos o relaciones entre variables, de acuerdo con el tipo de modelo aplicado. A diferencia de la programación clásica, donde a un sistema se le proporciona un conjunto de datos, un algoritmo y reglas explícitas para obtener un resultado determinado, en el aprendizaje automático se suministran datos junto con los resultados esperados. El algoritmo analiza ambos y aprende la relación subyacente, generando un modelo que puede utilizarse posteriormente para predecir resultados sobre nuevos datos. Dentro del procesamiento de imágenes médicas, ML permite la construcción de modelos capaces de detectar y cuantificar características relevantes objetivamente, integrando información que puede llegar a ser imperceptible al ojo humano. Por ejemplo, en radiómica, que se apoya en ML para el análisis de RF y la construcción de modelos predictivos aplicables en el diagnóstico, la clasificación y el pronóstico clínico [44, 45].

Existen cuatro métodos de aprendizaje generalmente utilizados:

- Aprendizaje Supervisado: Utiliza datos etiquetados para aprender la relación entre características y resultados; este tipo de aprendizaje es el más usado en procesamiento de imágenes al comprender redes neuronales artificiales, SVM, etc.
- Aprendizaje No supervisado: Utiliza datos sin etiquetas, identificando patrones o agrupándolos de acuerdo a características en común.
- Aprendizaje semisupervisado: Combina datos etiquetados y no etiquetados para mejorar la precisión del modelo.
- Aprendizaje por refuerzo: Aprende mediante la interacción con un entorno, ajustando sus decisiones a partir de recompensas o penalizaciones.

Un proceso típico de ML incluye tres componentes fundamentales:

1. Proceso de decisión: el modelo recibe datos de entrada y realiza una predicción o estimación basada en los patrones aprendidos.
2. Función de error/pérdida: evalúa la precisión de las predicciones comparándolas con los valores reales o esperados.
3. Optimización o actualización: ajusta los parámetros internos del modelo con el fin de minimizar el error y mejorar el rendimiento en iteraciones posteriores.

Este proceso iterativo permite que el modelo mejore progresivamente su desempeño conforme analiza más datos, sin necesidad de intervención humana directa.

En radiómica, ML juega un papel crucial para el procesamiento de datos relevantes para el diagnóstico. Modelos de aprendizaje como las Redes Neuronales Artificiales son herramientas útiles para tareas de predicción o clasificación de padecimientos médicos.

2.5. Redes Neuronales Artificiales

Las redes neuronales artificiales (ANN, por sus siglas en inglés) son modelos computacionales inspirados en la capacidad del cerebro humano para procesar información compleja de manera no lineal, paralela y eficiente, superando en velocidad y adaptabilidad a las computadoras digitales convencionales. Las neuronas biológicas transmiten señales eléctricas a través de axones y sinapsis, moduladas por neurotransmisores, acumulando información hasta superar un umbral que activa la transmisión del impulso a otras neuronas o músculos [46].

Dependiendo del tipo de problema, las ANN pueden emplearse en distintas tareas:

- Regresión: la salida es un valor continuo para predicciones.
- Clasificación binaria: la salida representa la probabilidad de pertenecer a una clase positiva.
- Clasificación multiclase: la salida es un vector de probabilidades de pertenecer a una clase.

El principio fundamental de una ANN es la composición de funciones mediante unidades básicas llamadas neuronas artificiales, conectadas por sinapsis representadas como *pesos* w_{ij} y desplazamientos o sesgos b [47, 48].

2.5.1. Neurona artificial

Una neurona artificial recibe un conjunto de entradas $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_m)$, ponderadas por los pesos sinápticos $\mathbf{w} = (w_1, w_2, \dots, w_m)$. El campo local inducido se define como

$$z = \sum_{i=1}^m w_i x_i + b,$$

La salida de la neurona se obtiene aplicando una función de activación $a(z)$, que introduce no linealidad y permite modelar relaciones complejas entre las variables de entrada.

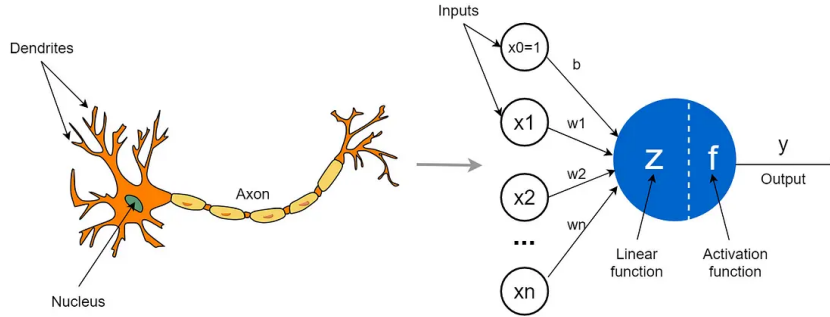


Figura 2.19: Esquema de una neurona biológica (izquierda) y una neurona artificial (derecha). Imagen izquierda: Clker-Free-Vector-Images, Pixabay; imagen derecha: Rukshan, P. (2021).

Algunas funciones de activación típicas para tareas de clasificación son:

- Sigmoide:

$$f(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

- Tangente hiperbólica:

$$f(z) = \tanh(z) = \frac{e^z - e^{-z}}{e^z + e^{-z}}$$

- ReLU (Rectified Linear Unit):

$$f(z) = \max(0, z)$$

- Softmax (clasificación multiclase):

$$a_i = \frac{e^{z_i}}{\sum_{j=1}^K e^{z_j}}, \quad i = 1, \dots, K$$

donde K es el número de neuronas en la capa de salida y la suma en el denominador se realiza sobre todas las neuronas de dicha capa.

En problemas de clasificación binaria, la función comunmente utilizada es la función sigmoide. Esta transforma el valor real z en un número comprendido entre 0 y 1, interpretado como una probabilidad de pertenencia a la clase positiva.

Las salidas de cada neurona contribuyen al resultado general de una red neuronal; estas salidas se comparan con los valores esperados mediante una función de costo.

2.5.2. Función de costo

El proceso de aprendizaje necesita cuantificar el error entre las salidas esperadas ($P(z)$) y las etiquetas reales (Target) (T). Un entrenamiento consiste en ajustar los pesos w de forma que $P(z)$ se aproxime lo más posible a T . Para ello, se mide el error mediante una función de costo $C(w)$, que cuantifica el error sobre todas las muestras del conjunto de entrenamiento [47, 49].

Para regresión, la salida de la red es un valor continuo y el error se evalúa mediante error cuadrático medio (RMSE):

$$C(w_{ij}) = -\frac{1}{2m} \sum_{i=1}^n (T^{(i)} - P^{(i)}(z))^2$$

En clasificación, las salidas representan probabilidades asociadas a distintas clases. Para el caso binario, donde $T \in \{0, 1\}$ y la salida de la red $P(z) \in (0, 1)$ se interpreta como una probabilidad, la función de pérdida más utilizada es la entropía cruzada binaria:

$$C(w) = -\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m [T^{(i)} \ln(P^{(i)}(z)) + (1 - T^{(i)}) \ln(1 - P^{(i)}(z))]$$

Cuando el problema implica más de dos clases ($T \in \{1, 2, \dots, K\}$), la capa de salida utiliza la activación softmax, generando un vector de probabilidades $\mathbf{P}(z) = [P_1, P_2, \dots, P_K]$, donde $\sum_{k=1}^K P_k = 1$. En este caso, la función de costo se generaliza mediante entropía cruzada categórica o multiclase:

$$C(w) = -\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \sum_{k=1}^K T_k^{(i)} \ln P_k^{(i)}(z)$$

donde $T_k^{(i)}$ es una variable indicadora (1 si la muestra i pertenece a la clase k , y 0 en caso contrario).

2.5.3. Optimización

Además de cuantificar el error, es necesario que este sea mínimo, es decir, que exista la menor discrepancia posible entre las predicciones de la red neuronal $P(z)$ y las etiquetas reales T . Para lograrlo, durante el proceso de entrenamiento se busca el conjunto de pesos $\mathbf{w}$ que minimicen la función de costo $C(w)$.

El procedimiento de optimización se basa en un método numérico iterativo que utiliza los gradientes, los cuales representan la velocidad y dirección de cambio de la función de costo con respecto a cada peso. En otras palabras, el gradiente indica cómo varía $C(w)$ ante pequeñas modificaciones en w_{ij} .

Dado que el objetivo es reducir el costo, las actualizaciones de los pesos se realizan en la dirección opuesta al gradiente, garantizando así que cada iteración mueva el modelo hacia un mínimo local de la función $C(w)$:

$$w_{ij}^{(t+1)} = w_{ij}^{(t)} - \alpha \frac{\partial C}{\partial w_{ij}}$$

donde:

- $w_{ij}^{(t)}$ es el peso que conecta la neurona j con la neurona i en la iteración t ,
- α es la tasa de aprendizaje que controla la magnitud del ajuste en cada paso,
- $\frac{\partial C}{\partial w_{ij}}$ representa el gradiente del costo con respecto al peso w_{ij} .

Este mecanismo constituye la base del algoritmo de descenso del gradiente, empleado para minimizar la función de costo tanto en tareas de regresión como de clasificación [50, 51].

Para cualquier peso w_{ij} , el gradiente se calcula como:

$$\frac{\partial C_T}{\partial w_{ij}} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \frac{\partial C^{(i)}}{\partial P^{(i)}(z)} \frac{\partial P^{(i)}(z)}{\partial z^{(i)}} \frac{\partial z^{(i)}}{\partial w_{ij}}$$

Por ejemplo:

- Regresión lineal:

$$\frac{\partial C}{\partial w_{ij}} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (P^{(i)}(z) - T^{(i)}) x_j^{(i)}$$

- Clasificación binaria:

$$\frac{\partial C}{\partial w_{ij}} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (P^{(i)}(z) - T^{(i)}) x_j^{(i)}$$

- Clasificación multiclase:

$$\frac{\partial C}{\partial w_{ij}^k} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (P_k^{(i)}(z) - T_k^{(i)}) x_j^{(i)}$$

Algunos algoritmos optimizadores que surgen a partir de GD y su respectiva regla de actualización, son [50]:

- Descenso del gradiente estocástico (SGD):
Actualiza los pesos usando una sola muestra i :

$$w_{ij} = w_{ij} - \alpha \frac{\partial C^{(i)}}{\partial w_{ij}}$$

- Mini-batch gradient descent:
Se calcula el gradiente sobre un subconjunto (mini-batch) de B muestras:

$$w_j \leftarrow w_j - \alpha \frac{1}{B} \sum_{i \in B} \frac{\partial C^{(i)}}{\partial w_j}$$

- Descenso del gradiente con momentum:
Introduce un término v_j que acumula gradientes previos:

$$v_j^{(t+1)} = \beta v_j^{(t)} + (1 - \beta) \frac{\partial C}{\partial w_j}, \quad w_j^{(t+1)} = w_j^{(t)} - \alpha v_j^{(t+1)}$$

con $\beta \in [0, 1)$ como coeficiente de momentum.

- RMSProp:
Normaliza el gradiente por un promedio exponencial de gradientes al cuadrado:

$$s_j^{(t+1)} = \rho s_j^{(t)} + (1 - \rho) \left(\frac{\partial C}{\partial w_j} \right)^2, \quad w_j^{(t+1)} = w_j^{(t)} - \frac{\alpha}{\sqrt{s_j^{(t+1)} + \epsilon}} \frac{\partial C}{\partial w_j}$$

donde ρ es el factor de decaimiento y ϵ un valor pequeño para estabilidad numérica.

- Adam:
Combina momentum y RMSProp:

$$\begin{aligned} m_j^{(t+1)} &= \beta_1 m_j^{(t)} + (1 - \beta_1) \frac{\partial C}{\partial w_j} \\ v_j^{(t+1)} &= \beta_2 v_j^{(t)} + (1 - \beta_2) \left(\frac{\partial C}{\partial w_j} \right)^2 \\ \hat{m}_j &= \frac{m_j^{(t+1)}}{1 - \beta_1^{t+1}}, \quad \hat{v}_j = \frac{v_j^{(t+1)}}{1 - \beta_2^{t+1}} \\ w_j^{(t+1)} &= w_j^{(t)} - \alpha \frac{\hat{m}_j}{\sqrt{\hat{v}_j + \epsilon}} \end{aligned}$$

2.5.4. Entrenamiento

El proceso de aprendizaje de una red neuronal, consiste en un conjunto de pasos que se describen a continuación:

1. Inicialización: Este primer paso consiste en asignar aleatoriamente valores iniciales a los pesos w_{ij} .
2. Entrenamiento hacia adelante (forward propagation): Con cada uno de los pesos w_{ij} se transmiten las entradas a través de las capas de la red. Para cada capa l , se calcula:

$$z_j^{(l)} = \sum_{i=1}^m w_{ij}^{(l)} a_i^{(l-1)} + b_j^{(l)}$$

y su activación correspondiente

$$a_j^{(l)} = f(z_j^{(l)})$$

Este proceso genera una predicción para cada muestra que luego se evalúa con la función de costo.

3. Entrenamiento hacia atrás (back propagation): Se calculan los gradientes del costo respecto a cada peso w_{ij} .
4. Optimización: Se actualizan los pesos w_{ij} , a partir de los gradientes calculados.

5. Iteración: Se repite el proceso, hasta que se cumpla un criterio de detención (convergencia del costo, numero máximo de iteraciones, etc).

Una vez entrenada, la red produce una salida P interpretada como una probabilidad. La decisión final se toma mediante un umbral de clasificación, típicamente $\theta = 0.5$ donde:

$$T = \begin{cases} 1, & \text{si } P(z) \geq \theta \\ 0, & \text{si } P(z) < \theta \end{cases}$$

El esquema de aprendizaje descrito ofrece una visión general del funcionamiento de una ANN. Sin embargo, la manera en que las neuronas se combinan y propagan depende de la arquitectura de la red. Una de las estructuras más básicas es la red neuronal completamente conectada, en la que cada neurona recibe información de todas las neuronas de la capa anterior, mostrando cómo la arquitectura y el aprendizaje interactúan para procesar información.

2.5.5. Redes neuronales completamente conectadas

Una arquitectura fundamental es la red neuronal feedforward completamente conectada (FCNN), compuesta por una capa de entrada, una o más capas ocultas y una capa de salida. Cada neurona de una capa está conectada a todas las neuronas de la capa siguiente [52]. La Fig. 2.20 Muestra la arquitectura de una FCNN con tres capas ocultas. Cada una de las capas tiene al menos una neurona, y todas las neuronas de una capa se conectan con todas las neuronas de la capa siguiente.

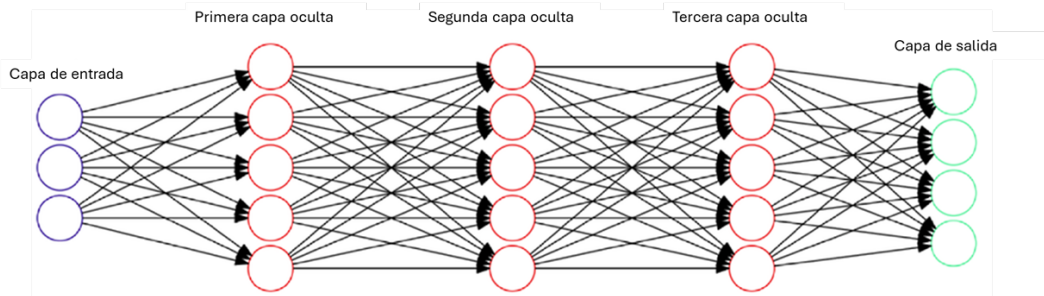


Figura 2.20: Estructura de una red neuronal completamente conectada con tres capas ocultas. Imagen adaptada de N, Santos (2019).

Todos estos conceptos, desde la conceptualización clínica de COVID-19, la generación de imágenes CT junto a los procesos físicos y matematicos involucrados, hasta el método radiómico, conforman la base de la metodología que se presenta en el próximo capítulo, en el cual se describirá el proceso para analizar imagenes CT de pacientes con COVID-19, y su caracterización.

Capítulo 3

Metodología

En este capítulo se describe la metodología empleada en la investigación, centrada en el enfoque radiómico. Se explican los procedimientos desde la adquisición y preprocesamiento de imágenes médicas, hasta la extracción y análisis de características radiómicas. Además, se detalla la integración de estas características con técnicas de aprendizaje automático para construir modelos de clasificación, así como las estrategias de validación utilizadas para garantizar el desempeño del modelo y la generalización de los resultados.

De manera general, este trabajo se enmarca dentro de un proceso radiómico, como se describió en el capítulo anterior. Específicamente, el análisis de imágenes CT de pacientes con COVID-19 se puede resumir en varias etapas interrelacionadas. Primero, se realiza la descripción de las bases de datos y el preprocesamiento de las imágenes, con el fin de estandarizar y optimizar los datos para su análisis posterior. A continuación, se procede a la extracción de RF, que cuantifican propiedades de textura, forma y estadísticas en las imágenes. Una vez obtenidas las RF, se aplica un proceso de selección para identificar las más relevantes, utilizando técnicas como la regresión LASSO y análisis estadístico de los datos. Finalmente, las características seleccionadas se emplean como entradas para entrenar y evaluar un modelo de red neuronal completamente conectada (FCNN), con el objetivo de clasificar y determinar RS de las variantes asociadas. La Fig.3.1 muestra un esquema con el flujo de trabajo propuesto en esta tesis.

3.1. Base de datos

3.1.1. Características de las imágenes

Para este estudio se utilizaron tomografías computarizadas (CT) de tórax de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante RT-PCR, almacenadas en formato DICOM y con resolución estándar de 512×512 píxeles en escala de grises de 16 bits. Se emplearon dos conjuntos de datos diferenciados geográfica y temporalmente:

- **Clase 0:** Proveniente del repositorio Harvard Dataverse [53], compuesto por 1013 imágenes de CT de tórax sin contraste obtenidas en Mashhad, Irán, entre marzo de 2020 y enero de 2021, con grosor de corte de 1.5 mm y 3 mm. Para este estudio se seleccionaron 50 estudios representativos. Esta cohorte corresponde a la circulación predominante de la variante original del SARS-CoV-2 [54].
- **Clase 1:** Obtenido de The Cancer Imaging Archive (TCIA) [55], con 1384 imágenes médicas recolectadas en agosto de 2021 en el Stony Brook University Hospital, Nueva York, de las cuales 278 corresponden a CT de tórax sin contraste con grosor de corte de 1 mm. Para el análisis se seleccionaron 52 estudios. Esta cohorte coincide con un periodo de predominancia de variante Delta, según la vigilancia genómica regional [56].

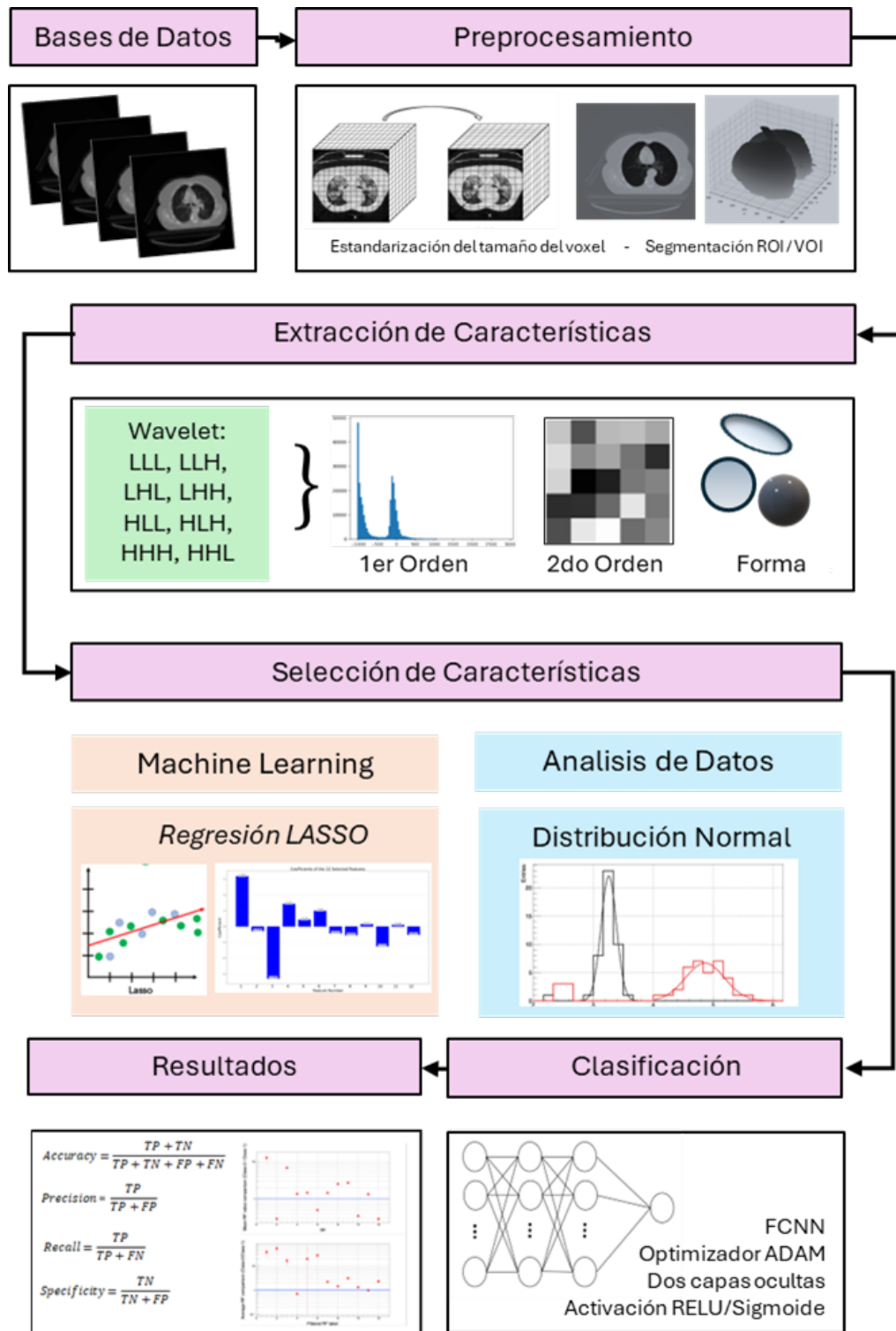


Figura 3.1: Flujo de trabajo seguido en esta tesis.

En total, se consideró un conjunto de 102 pacientes (50 para Clase 0 y 52 para Clase 1), cada uno con al menos una imagen de CT de tórax en formato DICOM. Cada clase se dividió en 85 % de datos para entrenamiento y 15 % para prueba. Ambas bases de datos son de acceso abierto, se encuentran en unidades Hounsfield (HU) y han sido utilizadas previamente en investigaciones sobre COVID-19.

3.2. Preprocesamiento

Con el fin de garantizar la homogeneidad de las muestras y minimizar el impacto de la variabilidad técnica entre los estudios, dado que estos provienen de diferentes centros clínicos, se implementó un proceso de preprocesamiento.

En primer lugar, se normalizó el grosor de corte de los estudios de tomografía computarizada (CT). Dado que los conjuntos de datos originales presentaban variaciones en la resolución axial, se fijó el espesor de corte en 1 mm para todos los estudios mediante un proceso de re-muestreo volumétrico mediante SimpleITK v2.3.1 [57], implementado en Python 3.8 se definió un tamaño de voxel isotrópico de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. Esta estandarización permitió mantener una consistencia en la cantidad y espaciado de los cortes a lo largo de todos los ejes.

Este procedimiento garantiza que todas las imágenes queden representadas en un espacio común con resolución uniforme. La Fig. 3.2 ilustra el proceso de transformación. En adelante, estas imágenes estandarizadas serán referidas como imágenes originales.

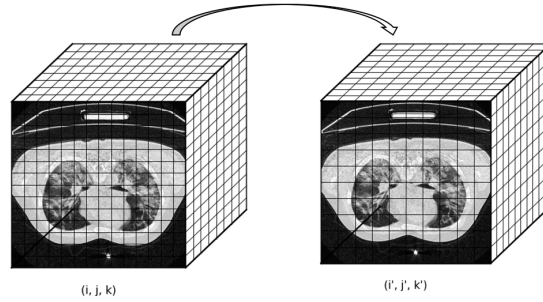


Figura 3.2: Cada vóxel de salida (i', j', k') se asigna a la posición correspondiente en la imagen original mediante la transformación identidad, y sus valores se interpolan linealmente.

A continuación, se verificó que todas las muestras se encontraran en unidades Hounsfield (HU), y posteriormente se realizó el proceso de delimitación del VOI, mediante segmentación.

3.2.1. Segmentación del tejido pulmonar

La segmentación del tejido pulmonar a partir de imágenes de CT se realizó mediante un proceso automatizado cuyo objetivo fue aislar con la máxima precisión posible las regiones pulmonares y eliminar estructuras ajenas o artefactos. El procedimiento fue adaptado a partir de un repositorio público disponible en GitHub [58], originalmente diseñado para segmentación pulmonar automática. Sin embargo, se incorporaron mejoras al algoritmo, incluyendo la integración de análisis de componentes conectados (CCA) y ajustes en las etapas de postprocesamiento, con el fin de reducir artefactos residuales y aumentar la eficiencia de la segmentación. El procedimiento combinó técnicas de umbralizado, transformaciones morfológicas, segmentación por watershed y análisis de componentes conectados (CCA). En términos generales, el proceso puede dividirse en cuatro etapas principales:

1. El proceso de segmentación comienza con la generación de un marcador inicial, identificando en la imagen todos los píxeles cuyos valores sean inferiores a -400. Este marcador sirve como

punto de partida para aislar las regiones de interés. A continuación, se realiza una limpieza de los bordes del marcador interno con el fin de eliminar imperfecciones o ruidos que puedan interferir con el análisis posterior.

2. Una vez depurado el marcador, se procede a etiquetar las diferentes regiones internas identificadas, lo que permite individualizarlas y cuantificarlas. Luego se calculan las áreas correspondientes a cada región y se seleccionan las dos más grandes, que presumiblemente representan las estructuras principales que se desean segmentar.
3. Sobre dichas regiones seleccionadas se aplica un proceso de dilatación morfológica, generando dos versiones ampliadas del marcador externo (denominadas “a” y “b”). La diferencia simétrica entre estas dos versiones permite construir un marcador de contorno que delimita con precisión las fronteras entre regiones.
4. Los marcadores obtenidos, junto con un mapa de gradiente de intensidad obtenido mediante el operador Sobel, se emplearon como entrada del algoritmo watershed, que interpreta la imagen como un relieve topográfico donde los píxeles con mayor intensidad corresponden a las zonas más elevadas y los de menor intensidad a los valles, y que al simular un proceso de inundación progresiva, se pueden definir y separar los objetos de la imagen [59, 60]. Esta técnica permitió delimitar de manera precisa los pulmones de acuerdo con sus contornos anatómicos.
5. Finalmente, se actualiza la imagen resultante con los datos finales, obteniendo así una delimitación precisa de las estructuras de interés.

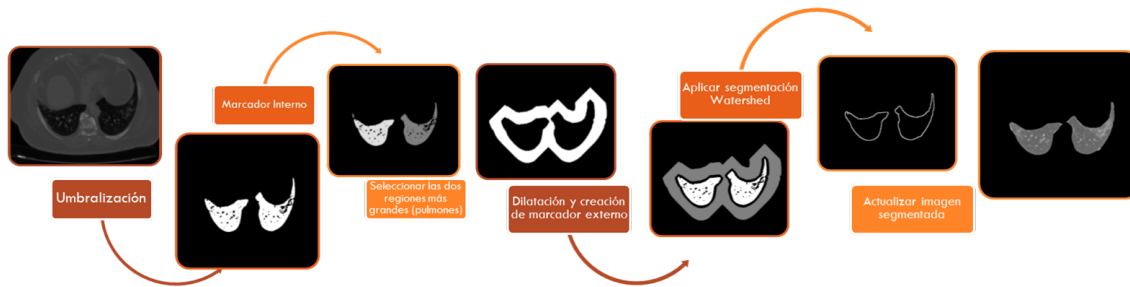


Figura 3.3: Proceso de segmentación automática.

Posterior a este proceso, se binarizó cada una de las capas resultantes para obtener una máscara binaria tridimensional, necesaria para el método radiómico. Sin embargo, este proceso aún incluía elementos no deseados en la imagen, tales como la camilla. Por ello, se realizó un proceso adicional, la eliminación de artefactos.

Se aplicó un análisis de componentes conectados (CCA) [61] para recorrer todo el volumen e identificar las regiones conectadas en el espacio 3D. Bajo el supuesto de que el volumen pulmonar corresponde a la región con mayor cantidad de vóxeles, se conservaron únicamente las componentes más grandes, descartando todas las regiones menores que podrían corresponder a artefactos o estructuras externas.

3.2.2. Evaluación de la calidad de segmentación

Para validar la precisión del algoritmo de segmentación, se utilizó un conjunto de estudios de tomografía computarizada extraídos de la base de datos pública NSCLC-Radiomics, disponible en

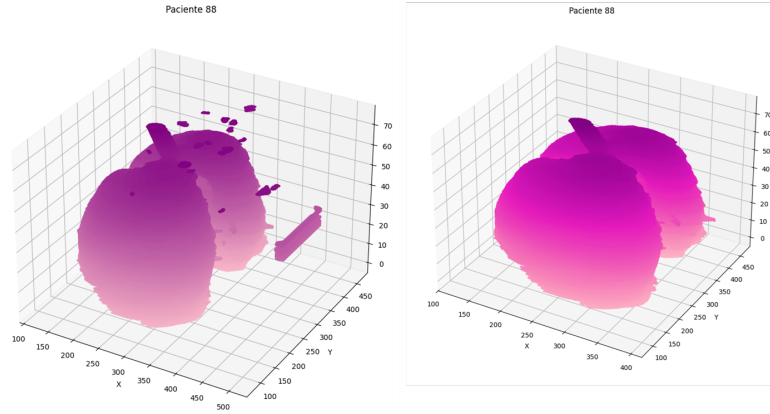


Figura 3.4: Máscara tridimensional segmentada con artefactos visibles (izquierda) y la misma máscara tridimensional segmentada despues de CCA (derecha).

The Cancer Imaging Archive (TCIA) [62]. Esta base contiene imágenes CT junto con sus respectivas máscaras de segmentación pulmonar, previamente delineadas y validadas por especialistas en radiología.

El procedimiento consistió en aplicar el algoritmo propuesto sobre – estudios de dicha base, generando nuevas máscaras automáticas. Luego, cada par de segmentaciones —la automática y la validada por radiólogos— fue comparado cuantitativamente mediante métricas de similitud espacial ampliamente utilizadas en segmentación médica [63]:

- Índice de Dice (DSC): evalúa el grado de solapamiento entre dos regiones segmentadas, con valores cercanos a 1 indicando alta similitud. Se calcula como:

$$\text{Dice} = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

donde:

- A y B son conjuntos (por ejemplo, regiones segmentadas)
- $|A \cap B|$ representa el área de superposición entre A y B
- $|A|$ y $|B|$ son las áreas individuales de cada conjunto
- Índice de Intersección sobre Unión (IoU) o Jaccard Index: mide la proporción de intersección respecto a la unión de las máscaras comparadas.

Se calcula como:

$$\text{IoU} = J(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$$

donde:

- A y B son conjuntos (generalmente regiones o bounding boxes)
- $|A \cap B|$ es el área de intersección entre A y B
- $|A \cup B|$ es el área de unión de A y B

- Distancia Hausdorff: Mide la máxima discrepancia entre los contornos las dos segmentaciones. La distancia se define como:

$$HD(A, B) = \max \left\{ \sup_{a \in A} \inf_{b \in B} d(a, b), \sup_{b \in B} \inf_{a \in A} d(b, a) \right\}$$

Una vez validada la técnica de segmentación, se realizó este proceso para cada una de las 102 muestras; las máscaras segmentadas fueron utilizadas para el proceso de extracción de características.

3.3. Extracción de Características Radiómicas

Para la extracción de características radiómicas se utilizó la biblioteca `PyRadiomics v.3.1`[64], una herramienta en Python diseñada específicamente para la cuantificación de descriptores de imágenes médicas, cumpliendo con los lineamientos propuestos por el *Image Biomarker Standardisation Initiative* (IBSI)[42].

3.3.1. Transformaciones multiescala mediante wavelets

Con el objetivo de capturar información estructural a distintas escalas, se emplearon transformaciones wavelet tridimensionales utilizando el filtro Coiflet de orden 1. Este proceso permitió generar ocho versiones adicionales de cada imagen original, correspondientes a las combinaciones posibles de filtros pasa altas (H) y pasa bajas (L) aplicadas a lo largo de los tres ejes espaciales (x, y, z). Las subbandas generadas fueron:

- LLL: Baja frecuencia en los tres ejes.
- LLH, LHL, LHH, HLL, HLH, HHL: Combinaciones de alta y baja frecuencia.
- HHH: Alta frecuencia en los tres ejes.

Para cada una de las nueve imágenes por paciente (imagen original + 8 versiones wavelet), se extrajeron características radiómicas desde las regiones segmentadas previamente.

A partir de cada versión se extrajeron:

- 18 características de primer orden
- 75 características texturales, calculadas sobre cinco matrices:
 - Gray-Level Co-occurrence Matrix (GLCM)
 - Gray-Level Run Length Matrix (GLRLM)
 - Gray-Level Size Zone Matrix (GLSZM)
 - Gray-Level Dependence Matrix (GLDM)
 - Neighboring Gray-Tone Difference Matrix (NGTDM)
- 14 características morfológicas, extraídas únicamente de la imagen original dada su invarianza ante las transformaciones wavelet.

En total, se obtuvieron 851 características radiómicas por muestra.

3.4. Selección de Características Radiómicas

Una RS se contruye a partir de las RF que aportan mayor información al modelo, de acuerdo al objetivo, ya sea clasificación, pronóstico, etc. Para formar una RS efectiva, es necesario emplear técnicas de selección o reducción de dimensionalidad. En este trabajo se utilizaron dos enfoques para la selección de RF, el primero basado en Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) y el segundo mediante análisis de distribución ajustada (DA). La utilización de ambos enfoques permite no solo la comparación de métodos, sino también la validación cruzada de la relevancia de las RF seleccionadas, garantizando que la RS resultante sea robusta y representativa.

La técnica de selección LASSO es el método de selección de características más utilizado de acuerdo a la bibliografía [65] debido a su capacidad para realizar regularización y, al mismo tiempo, efectuar selección de variables. Esto se logra incorporando una penalización L_1 sobre los coeficientes del modelo, lo que fuerza a que muchos de ellos se reduzcan exactamente a cero. De este modo, LASSO reduce la dimensionalidad del conjunto de datos y conserva únicamente las características que contribuyen significativamente a la predicción, facilitando la interpretación de los resultados. La técnica de regresión LASSO se implementa además como referencia para evaluar la eficiencia del método propuesto basado en DA.

3.4.1. Selección de RF mediante regresión LASSO

La regresión LASSO optimiza la función de costo:

$$C(w_1, \dots, w_p) = \sum_{i=1}^n \left(T_i - \sum_{j=1}^p x_{ij} w_j \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |w_j|$$

donde $n = 102$ representa el número de pacientes, $p = 851$ es el número total de RF consideradas, $T_i \in \{0, 1\}$ corresponde a la etiqueta binaria para cada paciente, x_{ij} indica el valor de la j -ésima RF del i -ésimo paciente, w_j es el coeficiente de peso estimado para cada RF y λ es el parámetro de regularización que controla la fuerza de la penalización. La inclusión del término $\lambda \sum_j |w_j|$ obliga al modelo a reducir a cero los coeficientes de aquellas características que no aportan información significativa, simplificando el modelo y mejorando su capacidad de generalización.

Se aplicó LASSO a un conjunto inicial de 851 RF para llevar a cabo un proceso de reducción de dimensionalidad. La selección del valor óptimo de λ se realizó mediante validación cruzada, evaluando los valores $\lambda = 0.001, 0.01$ y 0.1 , resultando en $\lambda = 0.1$ como el valor que proporcionó el mejor equilibrio entre ajuste del modelo y capacidad de generalización. La RS obtenida mediante LASSO constituye la primera firma radiómica utilizada como entrada en el modelo de clasificación basado en redes neuronales, asegurando que solo las características más relevantes contribuyan a la predicción.

3.4.2. Selección de RF mediante DA

Como complemento al enfoque LASSO, se implementó una técnica alternativa basada en la distribución de cada RF para las dos clases estudiadas, denominado DA. Este método se fundamenta en la premisa de que ciertas características presentan distribuciones que permiten estimar con alta confianza el porcentaje de datos que caen dentro de un rango determinado. En particular, se asumió que la distribución gaussiana es adecuada, ya que se sabe que aproximadamente el 99.7 % de los datos se encuentran dentro de $\pm 3\sigma$ alrededor de la media μ .

El procedimiento de selección mediante DA comenzó evaluando la normalidad de cada RF con la prueba de Shapiro-Wilk:

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i x_{(i)})^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

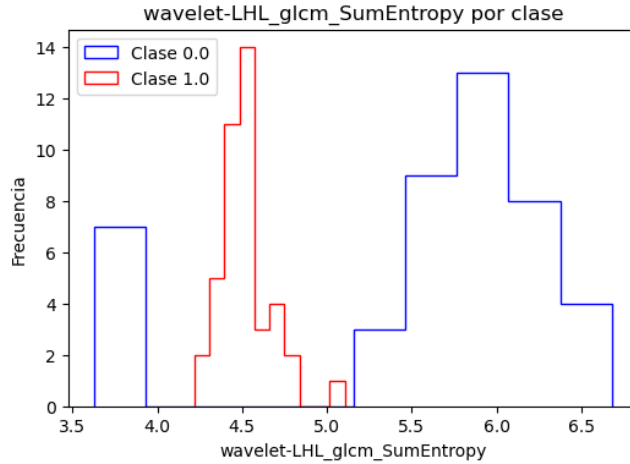


Figura 3.5: Ejemplo de distribución de una RF seleccionada mediante DA.

donde $x_{(i)}$ son los datos ordenados de menor a mayor $\bar{x}$ es la media muestral, a_i son coeficientes calculados a partir de la matriz de covarianza de los valores esperados de una muestra normal ordenada.

Considerando un valor $p > 0.05$ como umbral de aceptación. Las RF que cumplieron con esa condición fueron posteriormente ajustadas mediante una distribución normal, calculando parámetros clave del ajuste como la media (μ), la desviación estándar (σ), χ^2 y los grados de libertad (NDF). La segunda RS se construyó a partir de las RF cuyo ajuste normal presentó un valor $p > 0.5$.

Este enfoque permite no solo seleccionar características relevantes, sino también cuantificar la certeza estadística de su distribución, lo que añade un nivel adicional de rigor al proceso de clasificación.

Las RF que no cumplieron los criterios de selección mediante DA fueron descartadas por dos razones principales: a) cuando una clase presentó una distribución normal y la otra no, y b) cuando ninguna de las clases exhibió una distribución bien definida.

En conjunto, los enfoques LASSO y DA permiten una selección robusta y complementaria de características radiómicas, asegurando que la RS final contenga únicamente información relevante y estadísticamente consistente, optimizando así la eficiencia del modelo de clasificación.

3.5. Clasificación

El modelo de clasificación propuesto se implementó mediante una FCNN de tipo feedforward, constituida por una capa de entrada, dos capas ocultas que emplearon función de activación ReLU y una capa de salida cuya función de activación fue sigmoide, debido a que la tarea del modelo era una clasificación binaria. Esta función en la capa de salida permite obtener valores de probabilidad entre 0 y 1, que indicaban la pertenencia de cada clase a la clase 1 (correspondiente al conjunto de NY), tal como se explicó teóricamente en el capítulo anterior. Las entradas de la red neuronal eran las RS obtenidas por los dos métodos de selección empleados en el paso previo, regresión LASSO y DA. Las dimensiones de cada RS eran equivalentes, por lo que se aseguró la compatibilidad estructural y permitió realizar comparaciones consistentes entre cada método de selección. Se decidió por una arquitectura de dos capas ocultas debido a que si bien, teóricamente una sola capa permite aproximar cualquier función continua [66], dos capas permiten representar relaciones no lineales de complejidad moderada sin incrementar la complejidad computacional de acuerdo con las dimensiones de entrada, que en este caso son 12 características y 87 muestras. La Fig. 3.6 muestra

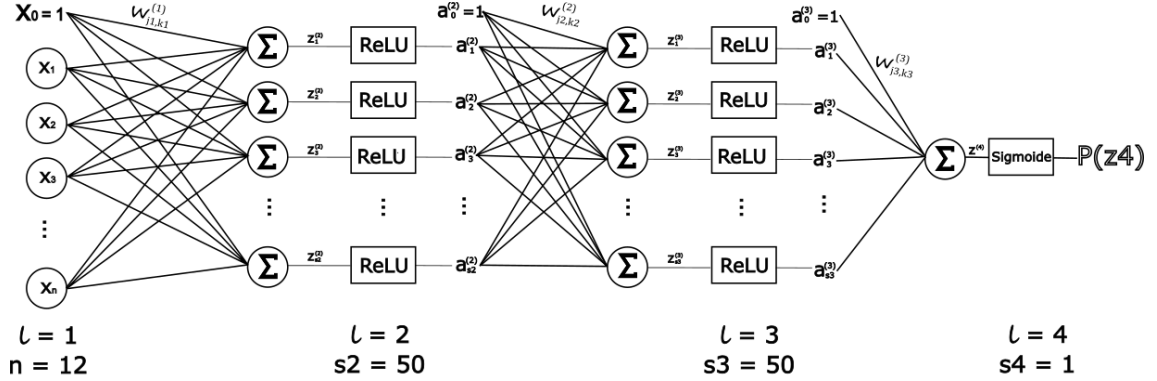


Figura 3.6: Arquitectura de la Red Neuronal Completamente Conectada utilizada en esta tesis.

el esquema de arquitectura utilizado para este trabajo, ilustrando las conexiones entre capas, el flujo de información y la disposición general de cada elemento del modelo.

El proceso de entrenamiento se realizó mediante retropropagación del error, buscando minimizar el costo dado por la función entropía cruzada binaria. Para la optimización de los pesos w_{ij} se utilizó el algoritmo de optimización Adam, recomendado en la literatura para problemas de clasificación, dada su estabilidad y adaptabilidad. Asimismo, este optimizador obtuvo el mejor desempeño en una evaluación preliminar en la que se compararon Gradiente Descendente con momentum, RMSprop y AdaGrad. Los hiperparámetros establecidos para este modelo fueron: tasa de aprendizaje inicial $\alpha = 0.01$ seleccionada a partir de validación cruzada con $\alpha = 0.1, 0.01, 0.001$ y parámetros $\beta_1 = 0.9$ y $\beta_2 = 0.999$ [67]. Para cada una de las RS se entrenó durante 300 épocas con lotes de 30 muestras, ya que los lotes pequeños aportan regularización estocástica adicional [68, 69]. Un 20 % del conjunto de entrenamiento se reservó para validación.

3.5.1. Métricas de desempeño

Aunque el conjunto de datos original era equilibrado entre clases, las particiones aleatorias durante el entrenamiento pueden modificar la proporción entre clases. Por este motivo, la evaluación del modelo requiere métricas que analicen distintos tipos de error, ya que una sola medida no caracteriza completamente el desempeño del clasificador.

- **Accuracy (Exactitud):** indica la proporción total de aciertos. Resume el desempeño global, pero no permite identificar si los errores se concentran en una clase específica.

$$ACC = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$$

- **Precision (Precisión):** cuantifica qué fracción de las predicciones positivas es correcta. Permite detectar si el modelo genera un número elevado de falsos positivos.

$$PRE = \frac{VP}{VP + FP}$$

- **Recall (Exhaustividad):** mide la fracción de positivos reales que el modelo identifica. Señala la presencia de falsos negativos y evalúa la sensibilidad.

$$REC = \frac{VP}{VP + FN}$$

- **F1-Score:** combina precisión y exhaustividad en una sola medida. Es útil para valorar el equilibrio entre ambos tipos de error cuando ninguno domina claramente.

$$F1 = 2 \frac{PRE \times REC}{PRE + REC}$$

- **Specificity (Especificidad):** mide la fracción de negativos correctamente identificados. Complementa al recall para evaluar el desempeño en ambas clases.

$$SPEC = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$$

- **Gráfica de costo vs. épocas:** permite verificar la convergencia del entrenamiento y detectar sub o sobreajuste mediante la evolución de la función de costo.
- **Matriz de confusión:** muestra directamente VP, VN, FP y FN. Permite identificar dónde el modelo es preciso y dónde comete errores y fundamenta el cálculo de las métricas anteriores.

3.5.2. Comparación de Firmas Radiómicas

Con el fin de determinar si las diferencias observadas entre las métricas de desempeño obtenidas mediante las RF seleccionadas con LASSO y aquellas seleccionadas mediante DA son estadísticamente significativas, y determinar cual selección de características es mejor, se aplicó una prueba t de Welch para dos muestras independientes.

Para cada métrica M (Accuracy, Precision, Recall, F1-score y Specificity), se consideraron los conjuntos de valores generados por las 100 ejecuciones independientes del modelo con cada conjunto. Se planteó la siguiente hipótesis bilateral:

$$H_0 : \mu_{\text{LASSO}} = \mu_{\text{DA}}, \quad H_1 : \mu_{\text{LASSO}} \neq \mu_{\text{DA}},$$

donde μ denota la media poblacional estimada para la métrica M .
El estadístico utilizado fue:

$$t = \frac{\bar{x}_{\text{LASSO}} - \bar{x}_{\text{DA}}}{\sqrt{\frac{\sigma_{\text{LASSO}}^2}{n} + \frac{\sigma_{\text{DA}}^2}{n}}},$$

con $n = 100$ ejecuciones por método. Aquí, σ^2 representa la varianza muestral, cuyo aporte determina el error estándar combinado del estimador de diferencia de medias.

Los grados de libertad se estimaron mediante la corrección de Welch:

$$df = \frac{\left(\frac{\sigma_{\text{LASSO}}^2}{n} + \frac{\sigma_{\text{DA}}^2}{n} \right)^2}{\frac{\left(\frac{\sigma_{\text{LASSO}}^2}{n} \right)^2}{n-1} + \frac{\left(\frac{\sigma_{\text{DA}}^2}{n} \right)^2}{n-1}}.$$

El nivel de significancia adoptado fue $\alpha = 0.05$. Con base en el estadístico t y los grados de libertad calculados, se obtuvo el valor- p para cada métrica, permitiendo evaluar si existían diferencias significativas entre los métodos.

Método t-SNE

El método t-SNE (t-distributed Stochastic Neighbor Embedding) se emplea como herramienta exploratoria de validación visual. Si las variables seleccionadas son representativas, la proyección de los datos en dos o tres dimensiones muestra agrupamientos claros y relaciones coherentes entre

clases. En cambio, si la selección de características es deficiente, la representación resultante tiende a ser dispersa y sin estructura discernible.

El algoritmo t-SNE, propuesto por van der Maaten y Hinton [70], es un método no lineal de reducción de dimensionalidad diseñado para preservar las relaciones de vecindad en el espacio reducido.

Para cada par de puntos x_i y x_j , se define la probabilidad condicional de vecindad:

$$p_{j|i} = \frac{\exp(-\|x_i - x_j\|^2 / 2\sigma_i^2)}{\sum_{k \neq i} \exp(-\|x_i - x_k\|^2 / 2\sigma_i^2)},$$

donde σ_i controla la *perplejidad*, parámetro que regula el número efectivo de vecinos. Se obtiene luego una probabilidad simétrica:

$$p_{ij} = \frac{p_{i|j} + p_{j|i}}{2n}.$$

En el espacio de menor dimensión, se emplea una distribución q_{ij} basada en una distribución t de Student con un grado de libertad:

$$q_{ij} = \frac{(1 + \|y_i - y_j\|^2)^{-1}}{\sum_{k \neq l} (1 + \|y_k - y_l\|^2)^{-1}},$$

donde y_i representa la proyección del punto x_i .

El objetivo es minimizar la divergencia de Kullback–Leibler entre P y Q :

$$C = KL(P||Q) = \sum_i \sum_j p_{ij} \log \frac{p_{ij}}{q_{ij}}.$$

De este modo, las posiciones y_i se ajustan de forma que la distribución de similitudes en el espacio reducido refleje lo mejor posible la estructura del espacio original.

Los resultados derivados de la validación de la segmentación, de las RF seleccionadas y del entrenamiento del modelo se presentan en el siguiente capítulo, de Resultados.

Capítulo 4

Resultados y discusión

En este capítulo se muestran y analizan los resultados obtenidos en cada una de las etapas de la metodología, así como graficas, esquemas y tablas asociadas. Primero, se exponen los resultados del algoritmo de segmentación automática y su validez comparada con segmentación manual hecha por médicos especialistas; luego se enlistan las RF de cada una de las RS construidas en el proceso de selección de RF. También se explica el desempeño de la regresión LASSO y los coeficientes obtenidos durante el entrenamiento. Finalmente se exponen los resultados del entrenamiento y prueba de la FCNN, para cada RS así como sus métricas de desempeño. La discusión de estos resultados se añade al final del capítulo.

4.1. Segmentación

La evaluación del desempeño del algoritmo de segmentación utilizado y modificado en este trabajo se realizó mediante las tres métricas descritas: el coeficiente de Dice (DSC), el índice de Jaccard (IoU), que reflejan el grado de superposición entre regiones sementadas y de referencia, y la distancia de Hausdorff (HD) que mide la separación entre bordes de cada región.

$$DSC = 0.930 \pm 0.027$$

$$IoU = 0.870 \pm 0.046$$

$$HD = 85.02 \pm 30 \text{ pixeles}$$



Figura 4.1: Ejemplo representativo de validación: (Izquierda) Corte axial de TC, (Centro) Máscara de referencia manual, (Derecha) Resultado de segmentación automática. Las áreas en rojo/azul destacan la ROI.

La Fig. 4.1 muestra una comparación entre la segmentación hecha mediante el algoritmo propuesto en esta tesis y la segmentación realizada por un experto de acuerdo a la base de datos utilizada [62].

4.2. Características extraídas y seleccionadas

Se extrajeron 851 RF, las cuales fueron sometidas a un proceso de selección para conservar las mas relevantes. A continuación se describen los resultados obtenidos de acuerdo a cada técnica.

4.2.1. Selección mediante regresión LASSO

Mediante este método, se seleccionaron 12 características radómicas, enlistadas en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1: Características Seleccionadas mediante regresión LASSO

Numero	Característica	Tipo
1	original_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	2do Orden
2	original_glrlm_ShortRunLowGrayLevelEmphasis	2do Orden
3	original_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	2do Orden
4	original_shape_LeastAxisLength	Shape
5	wavelet-HHH_firstorder_Skewness	1er Orden
6	wavelet-HLH_firstorder_Median	1er Orden
7	wavelet-HLL_firstorder_Median	1er Orden
8	wavelet-LHH_glcmm_Imc2	2do Orden
9	wavelet-LHL_firstorder_Median	1er Orden
10	wavelet-LHL_glcmm_Imc2	2do Orden
11	wavelet-LLL_glcmm_Idmn	2do Orden
12	wavelet-LLL_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	2do Orden

El rendimiento del modelo obtuvo un Accuracy del 97 %, y los coeficientes de cada RF seleccionada se muestra en la Fig. 4.2.

4.2.2. Selección basada en análisis de distribución ajustada

Se seleccionaron 12 características radiómicas mediante éste método, que conformaron la RS. Se muestran en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2: Características seleccionadas mediante Análisis de Distribución Ajustada

Numero	Característica	Tipo
1	original_glszm_ZonePercentage	2do Orden
2	wavelet-HHH_glcmm_InverseVariance	2do Orden
3	wavelet-HHH_glszm_ZonePercentage	2do Orden
4	wavelet-HLL_firstorder_Entropy	1er Orden
5	wavelet-LHH_firstorder_Entropy	1er Orden
6	wavelet-LHH_glcmm_Id	2do Orden
7	wavelet-LHH_glcmm_JointEntropy	2do Orden
8	wavelet-LHH_gldm_SmallDependenceEmphasis	2do Orden
9	wavelet-LHH_glszm_ZonePercentage	2do Orden
10	wavelet-LHL_glcmm_InverseVariance	2do Orden
11	wavelet-LHL_glcmm_SumEntropy	2do Orden
12	wavelet-LHL_glrlm_GrayLevelNonUniformityNormalized	2do Orden

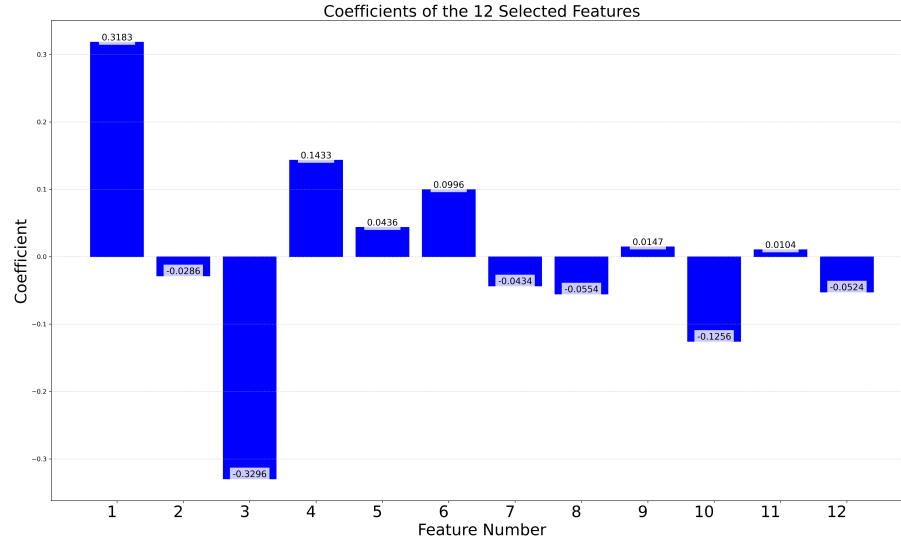


Figura 4.2: Coeficientes de las características seleccionadas mediante regresión LASSO. Los valores muestran la magnitud y dirección de la contribución de cada característica al modelo de clasificación.

Adicionalmente, se analizaron los valores promedio de estas RF de una clase respecto a la otra, con la finalidad de comparar la tendencia de valores de una clase respecto a la otra y de esta forma buscar una caracterización a partir de las RS. Se realizó la comparación de la razón Class-0/Class-1. Para el conjunto de RS cobtenidad por DA fueron considerados los valores μ de las 12 RF (tomando el valor μ de la Gaussiana principal para la Class-0), mientras que para las RF seleccionadas por LASSO, se consideró el valor promedio. Ambas comparaciones muestran en la Fig. 4.3.

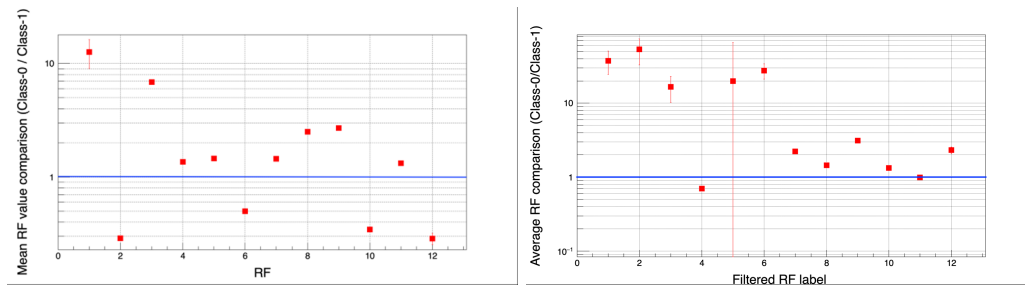


Figura 4.3: Comparación de la razón de los valores de RF para el valor μ de la distribución Gaussiana (izquierda) y el valor promedio de laas características seleccionadas mediante LASSO (derecha).

4.3. Clasificación

La Tabla 4.3 resume los resultados obtenidos tanto en los conjuntos de entrenamiento como de prueba de la RS obtenida mediante regresión LASSO, de métricas de desempeño como accuracy, precision, recall, specificity y F1-score, incluyendo el valor promedio y la desviación estándar calculados a partir de 100 ejecuciones.

Tabla 4.3: Métricas de desempeño para clasificación en los conjuntos de entrenamiento y prueba de las RF seleccionadas con LASSO.

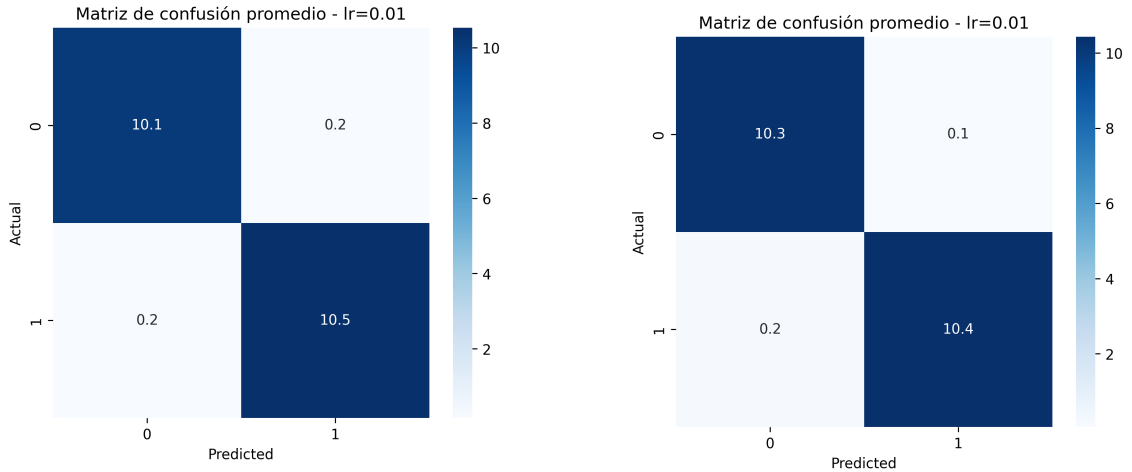
	Accuracy	Precision	Recall	F1-score	Specificity
Train	0.9958 ± 0.0073	0.9963 ± 0.0104	0.9956 ± 0.0100	0.9959 ± 0.0070	0.9959 ± 0.0118
Test	0.9832 ± 0.0196	0.9873 ± 0.0341	0.9791 ± 0.0309	0.9825 ± 0.0210	0.9879 ± 0.0316

Asimismo, la Tabla 4.4 presenta los resultados de desempeño obtenidos tanto en el conjunto de entrenamiento como el de prueba de las RF seleccionadas mediante DA, a partir de 100 ejecuciones del modelo.

Tabla 4.4: Métricas de desempeño para clasificación en los conjuntos de entrenamiento y prueba de las RF seleccionadas mediante DA.

	Accuracy	Precision	Recall	F1-score	Specificity
Train	0.9979 ± 0.0050	0.9996 ± 0.0043	0.9964 ± 0.0087	0.9979 ± 0.0048	0.9994 ± 0.0056
Test	0.9876 ± 0.0300	0.9958 ± 0.0417	0.9809 ± 0.0378	0.9873 ± 0.0321	0.9964 ± 0.0357

La Figura 4.4 muestra las matrices de confusión correspondientes al conjunto de prueba. Esta representación permite observar la distribución de aciertos y errores de forma explícita.



(a) Matriz de confusión promedio del entrenamiento con RF seleccionadas por regresión LASSO.

(b) Matriz de confusión promedio del entrenamiento con RF seleccionadas por Analisis de Distribuciones.

Figura 4.4: Comparación de matrices de confusión promedio correspondientes al entrenamiento del modelo..

Tambien se registró el valor del costo y accuracy en función del número de épocas. Posteriormente se calculó su promedio respectivo a lo largo de las 100 ejecuciones, con el fin de obtener curvas representativas del comportamiento medio del entrenamiento. Estas curvas se muestran en las Fig. 4.5 y 4.6.

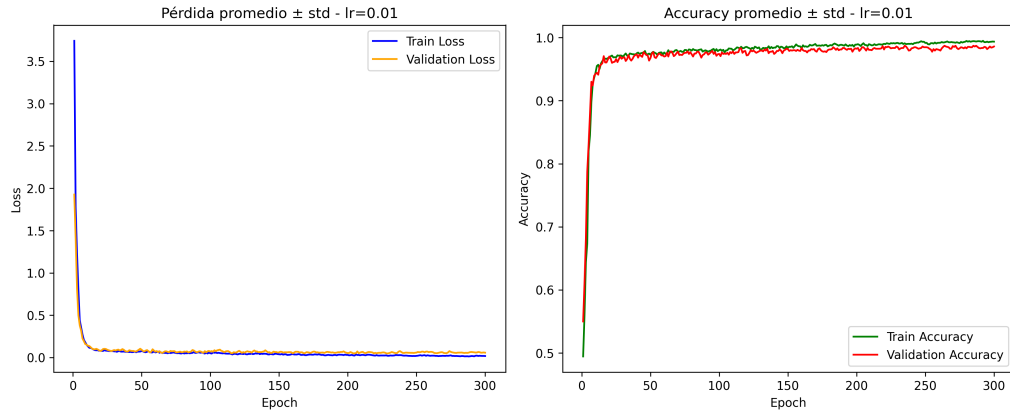


Figura 4.5: Curvas de desempeño del costo (Izquierda) y accuracy (derecha) del enetrenamiento con RS contruidas con LASSO.

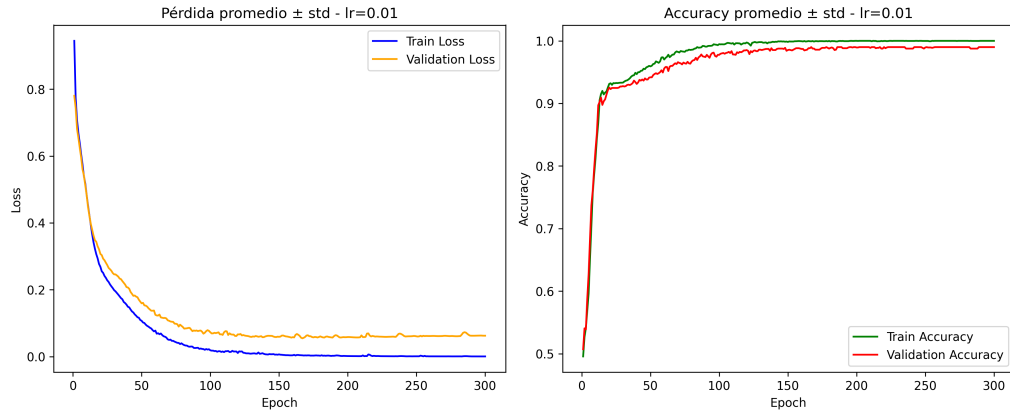


Figura 4.6: Curvas de desempeño del costo (izquierda) y accuracy (derecha) del enetrenamiento con RS contruidas con DA.

4.3.1. Comparación de Firmas Radiómicas

Las Tablas 4.5 y 4.6 presentan los valores del estadístico t , los grados de libertad y los valores- p obtenidos para la comparación entre el desempeño del modelo .

Tabla 4.5: Prueba de Welch para las métricas en el conjunto de entrenamiento.

	Accuracy	Precision	Recall	F1-score	Specificity
t	-2.37	-2.93	-0.60	-2.36	-2.68
df	175.13	131.89	194.28	175.24	141.44
valor-p	0.0187	0.0040	0.5468	0.0196	0.0082

En el conjunto de entrenamiento, cuatro métricas (Accuracy, Precision, F1-score y Specificity) mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del método DA. Únicamente el Recall no presentó evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula.

En el conjunto de prueba, ninguna métrica alcanzó significancia estadística al nivel $\alpha = 0.05$, aunque Specificity presentó una tendencia cercana al umbral. Esto se explica por las mayores desviaciones estándar observadas en este conjunto, las cuales incrementan el error estándar y

Tabla 4.6: Prueba de Welch para las métricas en el conjunto de prueba.

	Accuracy	Precision	Recall	F1-score	Specificity
t	-1.23	-1.57	-0.37	-1.25	-1.79
df	118.97	102.36	131.17	116.84	98.71
p-value	0.2212	0.1162	0.7128	0.2125	0.0762

reducen la magnitud del estadístico t , aun cuando las diferencias en medias son favorables al método DA.

4.3.2. Validación visual

Respecto al conjunto de características seleccionadas, se realizaron tres proyecciones T-SNE de:

- Conjunto de todas las características radiómicas extraídas.
- Conjunto de las características radiómicas seleccionadas por LASSO.
- Conjunto de las características radiómicas seleccionadas por Análisis de datos.

La Fig. 4.7 Muestra las tres proyecciones:

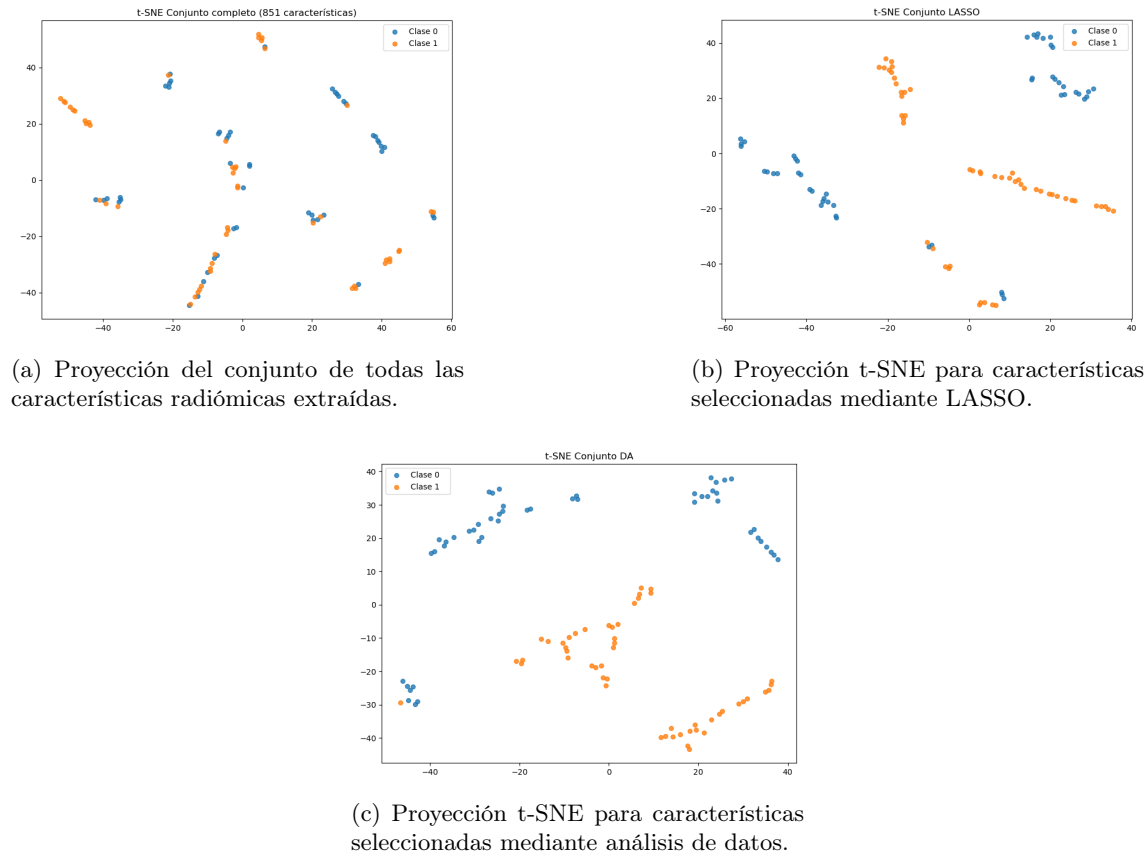


Figura 4.7: Comparación de proyecciones t-SNE para diferentes conjuntos de características radiómicas.

4.4. Discusión

Respecto al algoritmo de segmentación, los valores en las métricas de Dice (0.930 ± 0.027), y la intersección sobre la unión (0.870 ± 0.046) reflejan un alto grado de superposición entre las segmentaciones de referencia y las generadas al segmentar automáticamente. Aún así, la dispersión observada puede sugerir variabilidad en algunos casos individuales. Respecto a la distancia de Hausdorff (85.02 ± 30 píxeles), esta sugiere que hay errores localizados significativos en los bordes de algunas segmentaciones, pese a que los coeficientes de Dice e IoU muestran una buena superposición. En general, el algoritmo de segmentación automático demuestra ser comparable con otros métodos de segmentación reportados en literatura [71, 72]. Además, esta etapa es esencial en el proceso radiómico, por lo que resulta necesario optimizar la segmentación y reducir los artefactos presentes en la imagen, dado que las características se extraen a partir del volumen de interés (VOI) delimitado por el proceso de segmentación.

Las RF extraídas correspondieron en su mayoría a descriptores de segundo orden, debido al análisis de la textura de la imagen original junto con las versiones generadas mediante transformaciones wavelet. Sumadas a las características de primer orden y de morfología, se obtuvieron en total 851 RF, las cuales fueron sometidas a dos técnicas de selección distintas con el objetivo de identificar el subconjunto de características con mayor capacidad discriminativa.

En primer lugar, mediante el método de selección LASSO, se seleccionaron 12 RF. De estas, cuatro correspondieron a la imagen original, una a wavelet de alta frecuencia, dos a wavelet de baja frecuencia y cinco a combinaciones de frecuencias en los ejes x e y . Cabe destacar que, en el caso de las características provenientes de la imagen original, la mayoría estaban asociadas a la textura, siendo únicamente una de tipo morfológico (longitud del eje mayor). En cuanto a las características derivadas de las transformaciones wavelet, predominaban las de primer orden (mediana y asimetría), mientras que las texturales se obtuvieron principalmente de la matriz de co-ocurrencia de niveles de gris (GLCM). De acuerdo con la Fig. 4.2, se puede observar que las características `original_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis` y `original_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis` son las que más aporte brindan al modelo, siendo que estas características reflejan una textura pulmonar con pequeñas regiones de baja intensidad, indicativa de estructura fina y homogénea del tejido.

Mediante el análisis de distribución se seleccionaron 12 características radiómicas (RF). De ellas, una correspondió a la imagen original, una característica de textura; dos a transformaciones wavelet de alta frecuencia también relacionadas con textura, y las ocho restantes a wavelet de frecuencias combinadas. En su mayoría, las RF seleccionadas fueron de segundo orden, mientras que únicamente dos correspondieron a características de primer orden (entropía) provenientes de wavelet de frecuencias combinadas.

Los resultados indican que las características más relevantes para la clasificación provienen principalmente de la textura del tejido pulmonar. La predominancia de características de segundo orden sugiere que las relaciones espaciales entre los niveles de gris contienen la información más discriminativa, reflejando variaciones estructurales sutiles en el pulmón. Asimismo, las características derivadas de las transformaciones wavelet evidencian que las alteraciones texturales en distintas escalas y direcciones son determinantes, mientras que las de primer orden, como la entropía, refuerzan la presencia de una mayor complejidad o desorganización tisular. Al comparar los valores μ de las distribuciones de cada RF para cada clase, se obtuvo como resultado que en general, los RF son mayores para la Clase 0 que para la Clase 1, siendo que puede existir mayor tendencia de heterogeneidad en el tejido pulmonar de los pacientes de Irán respecto a los de Nueva York. En este contexto, puede inferirse que el tejido pulmonar de la población de Irán no mantiene una distribución uniforme. Dado que el pulmón está constituido en gran parte por aire, cualquier región donde además se acumulen agua, sangre o proteínas introduce materiales con mayor densidad y con átomos de números atómicos distintos. Estas variaciones modifican localmente la densidad del tejido y, en consecuencia, alteran el grado de atenuación de los rayos X, pues cada zona interactúa con la radiación según su masa y su composición. A escala atómica, esto se manifiesta como

fluctuaciones en la densidad electrónica y en la concentración de átomos presentes en cada punto del volumen pulmonar. A diferencia, para la población de Nueva York, que muestra mayor homogeneidad según los valores radiómicos, es posible inferir una distribución más uniforme del tejido pulmonar. Esto podría sugerir dos escenarios: que el pulmón se encuentre en condiciones normales, o bien que componentes como sangre, agua o proteínas estén distribuidos de manera relativamente pareja en todo el volumen pulmonar.

Los resultados presentados en las Tablas 4.3 y 4.4 muestran un buen desempeño de los modelos de clasificación tanto para las RF seleccionadas mediante LASSO como para las seleccionadas mediante DA. En ambos casos, las métricas de accuracy, precision, recall, F1-score y specificity presentan valores cercanos a 1, tanto en los conjuntos de entrenamiento como en los de prueba, lo que indica una capacidad robusta del modelo para discriminar entre clases, pero referenciando que la selección de características fue óptima.

Se observa que las RF seleccionadas mediante DA muestran un desempeño ligeramente superior, con valores medios de accuracy y precision en el conjunto de prueba más altos que los obtenidos con LASSO, así como menor desviación estándar en algunas métricas, lo que sugiere una mayor estabilidad y generalización del modelo. De acuerdo al análisis de significancia estadística obtenido a partir del promedio de las métricas evaluadas, se puede observar que DA ofrece un mejor desempeño promedio. La diferencia es estadísticamente clara durante el entrenamiento y se mantiene en el conjunto de prueba, aunque sin evidencia suficiente para declararla significativa debido a la mayor dispersión de los valores en esta última fase. Sin embargo, las curvas de costo y precisión, en la Figura 4.5 correspondientes a LASSO muestran una convergencia más rápida, menor separación entre entrenamiento y validación y una estabilidad superior a lo largo de las corridas, respecto a las de DA (figura 4.6) lo que indica que sus representaciones son más consistentes y menos ruidosas. En contraste, las representaciones obtenidas mediante DA presentan mayor variabilidad inicial y una convergencia más lenta, aunque finalmente alcanzan niveles de precisión comparables. Ambos métodos de selección permiten extraer características altamente informativas. Se podría decir que, el método de selección de características mediante DA es comparable respecto a métodos tradicionales como LASSO. Además, estos resultados refuerzan que la información contenida en las características radiómicas seleccionadas es suficiente para diferenciar efectivamente entre las clases estudiadas, destacando especialmente la relevancia de las propiedades texturales del tejido pulmonar; y esto se demuestra también en la Fig. 4.7, donde se observa que del conjunto original, donde al proyectar todas las características las clases no están separadas, los conjuntos de RS respectivos sí permiten esa separación. No obstante, la ligera disminución de las métricas en el conjunto de prueba frente al entrenamiento señala la importancia de mantener un control riguroso sobre la segmentación y la preprocesamiento de imágenes para garantizar la robustez de las predicciones en nuevos datos.

Capítulo 5

Conclusiones

En este trabajo se aplicó un análisis radiómico a tomografías computarizadas de tórax de pacientes con COVID-19, provenientes de distintas etapas del desarrollo de la pandemia y de dos regiones geográficas: Mashhad (Irán) y Nueva York (Estados Unidos), que se puede inferir corresponden a las variantes Original y Delta, respectivamente [54, 56]. El análisis permitió caracterizar los patrones de daño pulmonar vinculados con dichas variantes. El objetivo general planteado se cumplió y, en consecuencia, se confirmó la hipótesis respecto a la capacidad de las características radiómicas para distinguir patrones de afectación pulmonar generados por variantes distintas del virus. Los hallazgos del trabajo son consistentes con estudios previos, que han descrito de forma observacional los hallazgos típicos de distintas variantes [17], y se ha reportado que estas se asocian a regiones y periodos específicos, como se mostró en la Sección 2.1.

Dentro del método radiómico se empleó un algoritmo de segmentación automática, el cual mostró un alto grado de superposición con las segmentaciones de referencia, con métricas de Dice e IoU similares a los reportados en estudios previos sobre segmentación automática de tejidos pulmonares [71, 72]. No obstante, la distancia de Hausdorff evidenció errores localizados en los bordes, lo que resalta la necesidad de optimizar estos algoritmos para garantizar una extracción de características más confiable.

Se extrajeron 851 características radiómicas de primer, segundo orden, y morfológicos, de las cuales los métodos de selección LASSO y DA identificaron subconjuntos altamente informativos. La predominancia de características de segundo orden, especialmente las relacionadas con textura, coincide con hallazgos previos en radiómica de COVID-19, donde la textura pulmonar ha demostrado ser un predictor robusto de severidad y evolución clínica [10, 11]. Además, la inclusión de algunas características de primer orden, como la mediana y la entropía, permitió capturar la complejidad y heterogeneidad del parénquima pulmonar, complementando la información textural reportada previamente [12].

El modelo de clasificación implementado mediante una red neuronal completamente conectada alcanzó un desempeño adecuado, con valores promedio de accuracy, precision, recall, F1-score y specificity superiores a 0.98. Estos resultados son comparables o incluso superiores a los reportados en la literatura reciente sobre predicción de gravedad y seguimiento de COVID-19 mediante análisis radiómico [11, 10]. La selección mediante DA mostró una ligera ventaja en estabilidad y capacidad de generalización, mientras que LASSO destacó por su eficiencia y reducción de dimensionalidad. Esto evidencia que la combinación de criterios de selección estadística y regularización puede optimizar la construcción de modelos robustos, complementando lo descrito en la literatura sobre el rendimiento de modelos basados en DA en técnicas de radiómica [19].

Una vez confirmado que las características seleccionadas permiten separar los datos en dos clases, se analizaron las RS mediante la razón Clase 0/Clase 1, confirmando que ciertas características radiómicas permiten diferenciar daños pulmonares asociados a COVID-19 en pacientes de distintas regiones geográficas y periodos temporales, vinculándolos con diferentes variantes del virus. Este

hallazgo es relevante, pues complementa estudios previos centrados en marcadores clínicos o moleculares [17], y sugiere que la radiómica puede ofrecer biomarcadores de imagen que reflejen la heterogeneidad clínica y la variabilidad geográfica de la enfermedad. En consecuencia la hipótesis se cumple, obteniéndose resultados positivos para los objetivos planteados.

Los resultados también destacan la importancia de una segmentación automática precisa y de una selección rigurosa de características radiómicas. Estos hallazgos no solo confirman el potencial de la radiómica como herramienta complementaria a los métodos diagnósticos tradicionales, sino que también abren la posibilidad de desarrollar modelos predictivos capaces de estratificar pacientes según variante viral, severidad y localización geográfica. En última instancia, esto podría optimizar la toma de decisiones clínicas y la planificación hospitalaria frente a futuros brotes de SARS-CoV-2 u otros patógenos respiratorios.

Para mejorar este trabajo, es necesario considerar otros aspectos dentro de las imágenes médicas, como la presencia de ruido, así como ampliar el número de muestras y de clases consideradas, con el fin de clasificar y caracterizar un mayor número de variantes de COVID-19. Finalmente, la integración de variables clínicas y moleculares junto con los parámetros radiómicos podría potenciar la capacidad predictiva de los modelos y facilitar su aplicación en entornos clínicos reales.

Bibliografía

- [1] Islam H. Elrobaa and Karl J. New. Covid-19: Pulmonary and extra pulmonary manifestations. *Frontiers in Public Health*, Volume 9 - 2021, 2021.
- [2] Husham Sharifi and Joe Hsu. Coronavirus disease-2019 pneumonia: Clinical manifestations. *Clinics in Chest Medicine*, 44(2):227–237, 2023. COVID-19 lung disease: Lessons Learned.
- [3] Ewen Callaway. The coronavirus is mutating — does it matter? *Nature*, September 2020.
- [4] Kai Tao, Philip L. Tzou, Janin Nouhin, Ravindra K. Gupta, Tulio de Oliveira, Sergei L. Kosakovsky Pond, Daniela Fera, and Robert W. Shafer. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nature Reviews Genetics*, 22:757–773, Nov 2021.
- [5] Galyah Alhamid, Huseyin Tombuloglu, Ali A. Rabaan, and Ebtesam Al-Suhaimi. Sars-cov-2 detection methods: A comprehensive review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(11):103465, 2022.
- [6] Geoffrey D. Rubin, Christopher J. Ryerson, Linda B. Haramati, Nicola Sverzellati, Jeffrey P. Kanne, Suhail Raoof, Neil W. Schluger, Annalisa Volpi, Jae-Joon Yim, Ian B.K. Martin, Derrick J. Anderson, Christina Kong, Talissa Altes, Andrew Bush, Sujal R. Desai, Jonathan Goldin, Jin Mo Goo, Marc Humbert, Yoshikazu Inoue, Hans-Ulrich Kauczor, Fengming Luo, Peter J. Mazzone, Mathias Prokop, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Cornelia M. Schaefer-Prokop, Noriyuki Tomiyama, Athol U. Wells, and Ann N. Leung. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Chest*, 158(1):106–116, 2020.
- [7] Tao Ai, Zhenlu Yang, Hongyan Hou, Chenao Zhan, Chong Chen, Wenzhi Lv, Qian Tao, Ziyong Sun, and Liming Xia. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in china: A report of 1014 cases. *Radiology*, 296(2):E32–E40, August 2020.
- [8] Marius E. Mayerhoefer, Andrzej Materka, Georg Langs, Ida Häggström, Piotr Szczypiński, Peter Gibbs, and Gary Cook. Introduction to radiomics. *Journal of Nuclear Medicine*, 61(4):488–495, April 2020. Epub 2020 Feb 14.
- [9] Philippe Lambin, Ralph T. H. Leijenaar, Timo M. Deist, Jurgen Peerlings, Evelyn E. C. de Jong, Janita van Timmeren, Sebastian Sanduleanu, Rianne T. H. M. Larue, Aniek J. G. Even, Arthur Jochems, Yvanka van Wijk, Henry Woodruff, Johan van Soest, Tim Lustberg, Erik Roelofs, Wouter van Elmpt, André Dekker, Felix M. Mottaghy, Joachim E. Wildberger, and Sean Walsh. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(12):749–762, December 2017.
- [10] C. Zhao, Y. Xu, Z. He, J. Tang, Y. Zhang, J. Han, Y. Shi, and W. Zhou. Lung segmentation and automatic detection of covid-19 using radiomic features from chest ct images. *Pattern Recognition*, 119:108071, 2021.

- [11] Zhang, Ma-yi-di-li Ni-jia-Ti, Ruike Yan, Nan An, Lv Chen, Shuyi Liu, Luyan Chen, Qiuying Chen, Minmin Li, Zhuozhi Chen, Jingjing You, Yuhao Dong, Zhiyuan Xiong, and Shuixing Zhang. Ct-based radiomics for predicting the rapid progression of coronavirus disease 2019 (covid-19) pneumonia lesions. *British Journal of Radiology*, 94(1122):20201007, 6 2021.
- [12] L. Moura, C. Dartora, C. Mattjie, R. Barros, and A. M. Da Silva. Texture-based feature extraction for COVID-19 pneumonia classification using chest radiography. *EAI Endorsed Transactions on Bioengineering and Bioinformatics*, 1(2):168864, 2021.
- [13] H. Bhatt and M. Shah. A convolutional neural network ensemble model for pneumonia detection using chest x-ray images. *Healthcare Analytics*, 3:100176, 2023.
- [14] Dan Zou, Suhong Zhou, Yitong Liao, and Linsen Wang. Spatiotemporal variations of covid-19 variants in 100 countries: Exploring spatial patterns and time-lag effects. *Annals of the American Association of Geographers*, 114(6):1156–1176, 2024.
- [15] W. S. Chan, Y. M. Lam, J. H. Y. Law, et al. Geographical prevalence of sars-cov-2 variants, august 2020 to july 2021. *Scientific Reports*, 12(1):4704, 2022.
- [16] Manisha Goyal, Katrien De Bruyne, Alex van Belkum, and Brian West. Different sars-cov-2 haplotypes associate with geographic origin and case fatality rates of covid-19 patients. *Infection, Genetics and Evolution*, 90:104730, 2021.
- [17] E. Askani, K. Mueller-Peltzer, J. Madrid, M. Knoke, D. Hasic, F. Bamberg, C. L. Schlett, and P. Agarwal. Computed tomographic imaging features of covid-19 pneumonia caused by the delta (b.1.617.2) and omicron (b.1.1.529) variant in a german nested cohort pilot study group. *Tomography*, 8(5):2435–2449, 2022.
- [18] G. Bonito, V. Martinelli, F. Vullo, F. Basilico, E. Polito, A. Izzo, L. Corso, and P. Ricci. Pictorial guide for variants of covid-19: Ct imaging and interpretation. *BJR Open*, 5(1):20220011, 2022.
- [19] Pegah Dehbozorgi, Oleg Ryabchykov, and Thomas W. Bocklitz. A comparative study of statistical, radiomics, and deep learning feature extraction techniques for medical image classification in optical and radiological modalities. *Computers in Biology and Medicine*, 187:109768, 2025.
- [20] Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao, Baoying Huang, Weifeng Shi, Roujian Lu, Peihua Niu, Faxian Zhan, Xuejun Ma, Dayan Wang, Wenbo Xu, Guizhen Wu, George F. Gao, and Wenjie Tan. A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8):727–733, 2020.
- [21] Zunyou Wu and Jennifer M. McGoogan. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (covid-19) outbreak in china: Summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*, 323(13):1239–1242, 04 2020.
- [22] Jana L. Jacobs, Ghady Haidar, and John W. Mellors. Covid-19: Challenges of viral variants. *Annual Review of Medicine*, 74(Volume 74, 2023):31–53, 2023.
- [23] Philip R. Krause, Thomas R. Fleming, Ira M. Longini, Richard Peto, Sylvie Briand, David L. Heymann, Valerie Beral, Matthew D. Snape, Helen Rees, Alba-Maria Roper, Ran D. Balicer, Jakob P. Cramer, César Muñoz-Fontela, Marion Gruber, Rogerio Gaspar, Jerome A. Singh, Kanta Subbarao, Maria D. Van Kerkhove, Soumya Swaminathan, Michael J. Ryan, and Ana-Maria Henao-Restrepo. Sars-cov-2 variants and vaccines. *New England Journal of Medicine*, 385(2):179–186, 2021.

- [24] Rafael Sanjuán, Miguel R. Nebot, Nicola Chirico, Louis M. Mansky, and Robert Belshaw. Viral mutation rates. *Journal of Virology*, 84(19):9733–9748, Oct 2010. Epub 2010 Jul 21.
- [25] World Health Organization. Tracking sars-cov-2 variants, 2024. Available at: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
- [26] Emma B. Hodcroft. Covariants: Sars-cov-2 mutations and variants of interest, 2021.
- [27] M. Vila Muntadas, I. Agustí Sunyer, and A. Agustí Garcia-Navarro. Covid-19 diagnostic tests: importance of the clinical context. *Medicina Clínica (Barcelona)*, 157(4):185–190, Aug 2021. Article in English and Spanish.
- [28] Frank Herbert Attix. *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons, 2008.
- [29] Jerrold T. Bushberg, J. Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt, and John M. Boone. *The Essential Physics of Medical Imaging*. Lippincott Williams and Wilkins, 3rd edition, 2011.
- [30] John David Jackson. *Classical Electrodynamics*. Wiley, New York, 3 edition, 1998.
- [31] Ana Carolina González, Jorge Homero Wilches Visbal, and Alessandra Martins Da Costa. Determinación del espectro de energía de un haz de rayos X terapéutico de kilovoltaje a partir de su curva de atenuación. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 44:142 – 152, 03 2020.
- [32] Tomografía computarizada. evolución, principios técnicos y aplicaciones. *Revista de Física Médica*, 11(3):163–180, 2010.
- [33] D. R. Dance, S. Christofides, A. D. A. Maidment, I. D. McLean, and K. H. Ng. *Diagnostic Radiology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2014. Print.
- [34] Manoj Garg, Neha Prabhakar, Ashu Seith Bhalla, Aparna Irodi, Inderpaul Singh Sehgal, Usha Debi, Vikas Suri, Ritesh Agarwal, Lovleen Yaddanapudi, G D Puri, and M S Sandhu. Computed tomography chest in covid-19: When & why? *Indian Journal of Medical Research*, 153(1 & 2):86–92, 2021.
- [35] Jiang Hsieh. *Computed Tomography: Principles, Design, Artifacts, and Recent Advances*. SPIE Press, 2015.
- [36] Ali Abbasian Ardakani, Nathalie J Bureau, Edward J. Ciaccio, and U Rajendra Acharya. Interpretation of radiomics features—a pictorial review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 215:106609, 2022.
- [37] Yuehong Chen. An introduction to wavelet analysis with applications to image and jpeg 2000. In *2022 4th International Conference on Intelligent Medicine and Image Processing, IMIP 2022*, page 49–57, New York, NY, USA, 2022. Association for Computing Machinery.
- [38] Daniel C. Sullivan, Lawrence H. Schwartz, Bernard F. Cole, and et al. Metrology standards for quantitative imaging biomarkers. *Radiology*, 277(3):813–825, 2015.
- [39] J. J. M. van Griethuysen, A. Fedorov, C. Parmar, and et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Research*, 77(21):e104–e107, 2017.
- [40] S. Kim, B. R. Kim, H. Chae, J. Lee, S. Ye, D. H. Kim, S. H. Hong, J. Choi, and H. J. Yoo. Deep radiomics-based approach to the diagnosis of osteoporosis using hip radiographs. *Radiology Artificial Intelligence*, 4(4), 2022.

- [41] W. Rogers, S. Thulasi Seetha, T. A. Refaee, R. I. Lieveise, R. W. Granzier, A. Ibrahim, ..., and P. Lambin. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. *The British Journal of Radiology*, 93(1108):20190948, 2020.
- [42] Arnaud Zwanenburg, Martin Vallieres, Mohamed A. Abdalah, Hugo J. W. L. Aerts, Vincent Andrearczyk, Abhishek Apte, Soroosh Ashrafinia, Spyridon Bakas, Rick J. Beukinga, Ronald Boellaard, Magdalena Bogowicz, Luca Boldrini, Irène Buvat, Gary J. R. Cook, Christos Davatzikos, Andre Dekker, Marie-Catherine Desseroit, Niccolò Dinapoli, Xenia Fave, Roberto Gatta, Robert J. Gillies, Vicky Goh, Michael Götz, Matthias Guckenberger, Masoom A. Haider, Mathieu Hatt, Fabian Isensee, Philippe Lambin, Stefan Leger, Rianne T. H. Leijenaar, Jacopo Lenkowicz, Jana Lipkova, Are Losnegård, Lejla Mahmutovic, Pilar Martin-Gonzalez, Olivier Morin, Henning Müller, Sandy Napel, Christophe Nioche, Fabien Orhac, Erik Pfaehler, Diogo F. Pinho, Arman Rahmim, Samuel Reuzé, Simona Rizzo, Lorenzo Rossi, Roberto Salgado, Sandra Sanduleanu, Mohsin Shafiq-ul Hassan, Harbir S. Sidhu, Nanda M. Sijtsma, Javier Socarras Fernandez, Eric Sornay-Rendu, Marius Staring, Sila Tanadini-Lang, Daniela Thorwarth, Esther G. C. Troost, Tejpal Upadhaya, Lisanne V. van Dijk, Joost van Griethuysen, Frank H. P. van Velden, Paul Whybra, Christian Richter, François Frouin, and Steffen Löck. The image biomarker standardisation initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*, 295(2):328–338, 2020.
- [43] W. Zhang, Y. Guo, and Q. Jin. Radiomics and its feature selection: A review. *Symmetry*, 15(10):1834, 2023.
- [44] Rene Y Choi, Aaron S Coyner, Jayashree Kalpathy-Cramer, Michael F Chiang, and J Peter Campbell. Introduction to machine learning, neural networks, and deep learning. *Translational vision science & technology*, 9(2):14–14, 2020.
- [45] 2U Wordpress. What is machine learning (ml)? <https://ischoolonline.berkeley.edu/blog/what-is-machine-learning/>, April 19 2022. UC Berkeley I School Online.
- [46] Osval Antonio Montesinos López, Abelardo Montesinos López, and Jose Crossa. *Fundamentals of Artificial Neural Networks and Deep Learning*, pages 379–425. Springer International Publishing, Cham, 2022.
- [47] Simon Haykin. *Neural Networks and Learning Machines*. Pearson, 3 edition, 2008.
- [48] John J. Hopfield. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 79(8):2554–2558, 1982.
- [49] Z. Zhang. *Artificial Neural Network*. Springer, 2017.
- [50] Ruslan Abdulkadirov, Pavel Lyakhov, and Nikolay Nagornov. Survey of optimization algorithms in modern neural networks. *Mathematics*, 11(11), 2023.
- [51] Diederik P. Kingma and Jimmy Ba. Adam: A method for stochastic optimization. *arXiv preprint arXiv:1412.6980*, 2014.
- [52] Anke Meyer-Baese and Volker Schmid. Chapter 7 - foundations of neural networks. In Anke Meyer-Baese and Volker Schmid, editors, *Pattern Recognition and Signal Analysis in Medical Imaging (Second Edition)*, pages 197–243. Academic Press, Oxford, second edition edition, 2014.
- [53] S. Shakouri, M. A. Bakhshali, P. Layegh, B. Kiani, F. Masoumi, S. Ataei Nakhaei, and S. M. Mostafavi. COVID19-CT-dataset: an open-access chest CT image repository of 1000+ patients with confirmed COVID-19 diagnosis. *BMC Research Notes*, 14(1):178, 2021.

- [54] Kaveh Sadeghi, Sevrin Zadheidar, Arghavan Zebardast, Ahmad Nejati, Marziyeh Faraji, Nاستاران Ghavami, Shirin Kalantari, Vahid Salimi, Jila Yavarian, Adel Abedi, Nazanin Zahra Shafiei Jandaghi, and Talat Mokhtari-Azad. Genomic surveillance of sars-cov-2 strains circulating in iran during six waves of the pandemic. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 17(4):e13135, 2023.
- [55] J. Saltz, M. Saltz, P. Prasanna, R. Moffitt, J. Hajagos, E. Bremer, J. Balsamo, and T. Kurc. Stony brook university COVID-19 positive cases [data set]. The Cancer Imaging Archive, 2021. Dataset.
- [56] W. Yang, H. Parton, W. Li, E. A. Watts, E. Lee, and H. Yuan. Sars-cov-2 dynamics in new york city during march 2020–august 2023. *Communications Medicine*, 5:102, 2025.
- [57] Richard Beare, Bradley C. Lowekamp, and Ziv Yaniv. Image segmentation, registration and characterization in R with SimpleITK. *Journal of Statistical Software*, 86(8), 2018.
- [58] Jennifer Ortega. Visualización-segmentación pulmonar-dicom-python. <https://github.com/jennifer95/visualizacion-segmentacion-pulmonar-DICOM-python>, 2023.
- [59] Serge Beucher and Fernand Meyer. The morphological approach to segmentation: the watershed transformation. In *Mathematical morphology in image processing*, pages 433–481. CRC Press, 2018.
- [60] Anton S. Kornilov and Ilia V. Safonov. An overview of watershed algorithm implementations in open source libraries. *Journal of Imaging*, 4(10), 2018.
- [61] Arnick Abdollahi and Biswajeet Pradhan. Integrated technique of segmentation and classification methods with connected components analysis for road extraction from orthophoto images. *Expert Systems with Applications*, 176:114908, 2021.
- [62] Hugo J. W. L. Aerts, L. Wee, E. Rios Velazquez, R. T. H. Leijenaar, C. Parmar, P. Grossmann, S. Carvalho, J. Bussink, R. Monshouwer, B. Haibe-Kains, D. Rietveld, F. Hoebers, M. M. Rietbergen, C. R. Leemans, A. Dekker, J. Quackenbush, R. J. Gillies, and P. Lambin. Data from nscle-radiomics (version 4). <https://doi.org/10.7937/K9/TCIA.2015.PF0M9REI>, 2014. The Cancer Imaging Archive.
- [63] Shervin Minaee, Yuri Boykov, Fatih Porikli, Antonio Plaza, Nasser Kehtarnavaz, and Demetri Terzopoulos. Image segmentation using deep learning: A survey. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 44(7):3523–3542, 2022.
- [64] J. J. M. van Griethuysen, A. Fedorov, C. Parmar, A. Hosny, N. Aucoin, V. Narayan, R. G. H. Beets-Tan, J. C. Fillon-Robin, S. Pieper, and H. J. W. L. Aerts. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Research*, 77(21):e104–e107, 2017.
- [65] G. Ge and J. Zhang. Feature selection methods and predictive models in ct lung cancer radiomics. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 24(1):e13869, January 2023. Epub 2022 Dec 17.
- [66] Kurt Hornik, Maxwell Stinchcombe, and Halbert White. Multilayer feedforward networks are universal approximators. *Neural networks*, 2(5):359–366, 1989.
- [67] Diederik P Kingma and Jimmy Ba. Adam: A method for stochastic optimization. *arXiv preprint arXiv:1412.6980*, 2014.
- [68] Leslie N Smith. A disciplined approach to neural network hyper-parameters: Part 1–learning rate, batch size, momentum, and weight decay. *arXiv preprint arXiv:1803.09820*, 2018.

- [69] Dominic Masters and Carlo Luschi. Revisiting small batch training for deep neural networks. *arXiv preprint arXiv:1804.07612*, 2018.
- [70] Laurens van der Maaten and Geoffrey Hinton. Visualizing data using t-sne. *Journal of Machine Learning Research*, 9(86):2579–2605, 2008.
- [71] Junbao Zheng, Lixian Wang, Jiangsheng Gui, and Abdulla Hamad Yussuf. Study on lung ct image segmentation algorithm based on threshold-gradient combination and improved convex hull method. *Scientific Reports*, 14(1):17731, 2024.
- [72] Brahim Ait Skourt, Abdelhamid El Hassani, and Aicha Majda. Lung ct image segmentation using deep neural networks. *Procedia Computer Science*, 127:109–113, 2018.